DIE HUMORALE IMMUNITÄT BEI DER LYMPHORGANULOMATOSE

Hedwig Koller

Diss. München
1981

AUS DEM INSTITUT FÜR KLINISCHE CHEMIE
AM KLINIKUM GROSSHADERN DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof.Dr.M.Knedel

DIE HUMORALE IMMUNITÄT BEI DER LYMPHOGRANULOMATOSE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität in München

vorgelegt von
Hedwig Koller
aus Martinsried

München 1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. A. Fateh-Moghadam
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Knedel
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1981

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2.	ÜBERSICHT ÜBER DIE HUMORALE IMMUNANTWORT	14
2.1.	Infektneigung	14
2.1.1.	Bakterielle Infektionen	16
2.1.1.1.	Bakterielle Infekte nach Splenektomie	17
2.1.1.2.	Mykobakterien	22
2.1.1.3.	Brucella	23
2.1.1.4.	Listeria monocytogenes	23
2.1.1.5.	Salmonella	24
2.1.1.6.	Nocardia	25
2.1.2.	Virale Infekte	26
2.1.2.1.	Herpes zoster	26
2.1.2.2.	Herpes simplex	29
2.1.2.3.	Cytomegalie	3o
2.1.2.4.	Epstein-Barr-Virus	3o
2.1.3.	Fungale Infekte	34
2.1.3.1.	Cryptococcose	34
2.1.3.2.	Candidiasis	35
2.1.3.3.	Aspergillose	36
2.1.4.	Protozoen-Infekte	37
2.1.4.1.	Toxoplasmose	37
2.1.4.2.	Pneumocystis carinii Pneumonie	39
2.2.	Humorale Immunantwort	43
2.2.1.	Antikörperbildung	43
2.2.1.1.	Natürliche Antikörper	43
2.2.1.2.	Antikörpertiter nach üblichen Infektionen	45
2.2.1.3.	Antikörperbildung nach Antigenreiz	46

2.2.2.	Immunglobuline	5o
2.2.2.1.	Veränderungen der elektrophoretischen Gammaglobulin-Fraktion	5o
2.2.2.2.	Veränderungen der Serumproteine	51
2.2.2.3.	Veränderungen der einzelnen Immunglobuline	55
2.2.2.3.1.	IgG	55
2.2.2.3.2.	IgA	6o
2.2.2.3.3.	IgM	63
2.2.2.3.4.	IgD	66
2.2.2.3.5.	IgE	7o
2.2.2.4.	Einfluß der Therapie auf die Immunglobuline	75
2.2.2.4.1.	Strahlentherapie	75
2.2.2.4.2.	Chemotherapie	79
2.2.2.4.3.	Splenektomie	82
3.	E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N	88
3.1.	Patientengut	88
3.2.	Methode	89
3.3.	Ergebnisse	89
3.3.1.	Immunglobulin-Konzentrationen bei behandelten und unbehandelten Patienten gegenüber der Norm	89
3.3.2.	Immunglobulin-Konzentrationen bei den einzelnen klinischen Stadien	9o
3.3.3.	Immunglobulin-Konzentrationen bei den einzelnen histologischen Typen	9o
3.3.4.	Immunglobuline und Lymphozyten	91
3.3.5.	IgE und Eosinophilie	91
3.3.6.	Immunglobuline und Splenektomie	92
3.4.	Diskussion	93
3.5.	Zusammenfassung	1o9
3.6.	Legende	114
4.	L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	117

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Da die Lymphogranulomatose primär die Lymphknoten befällt, die im immunologischen Geschehen eine zentrale Rolle spielen, sind die zelluläre und die humorale Immunantwort bei dieser Erkrankung von besonderem Interesse. Bereits in einer der ersten grundlegenden Arbeiten (REED,141) wurde eine charakteristische Störung der immunologischen Reaktionsfähigkeit bei Hodgkin-Patienten aufgedeckt: die Tuberkulin-Anergie als Hinweis auf einen Defekt in der zellulären Abwehr. Mittlerweile gehört die Lymphogranulomatose hinsichtlich der verschiedenen Funktionen der zellulären Abwehr zu den am besten untersuchten Erkrankungen.

Die Kutanreaktion vom verzögerten Typ, ein Prototyp der zellulären Immunreaktion, wird mittels spezifischer Antigene wie Tuberkulin, Mumps-Antigen, Candida albicans-Extrakt, Trychophyton gypseum-Extrakt usw. geprüft.
Bei einem Großteil der Hodgkin-Patienten wird eine Anergie auf ein oder mehrere Allergene gefunden (8, 7o, 79, 84, 136, 148, 158, 164, 167, 168, 19o).

Zur besser objektivierbaren und vergleichbaren Prüfung der Kutanreaktion vom verzögerten Typ eignen sich besonders chemische Kontaktallergene wie 2, 4,- Dinitrochlorobenzol oder 2, 4,- Dinitrofluorbenzol (DNCB bzw. DNFB), da in diesem Fall ein früherer Kontakt ausgeschlossen ist (26, 54, 1oo, 19o).
In einer der neueren Untersuchungen mit DNCB kann ELTRINGHAM (54) zeigen, daß eine kutane Anergie bereits im Frühstadium der Erkrankung vorhanden ist und

widerlegt damit frühere Ergebnisse z.B. von BROWN (26) und YOUNG (19o), die eine signifikante Abnahme der Reaktionsfähigkeit erst im Spätstadium feststellten.
Dem Autor gelang dies wie zuvor bereits KAPLAN (1oo) durch Verwendung einer niedrigeren Konzentration von DNCB: Von den unbehandelten Patienten im Stadium IA, IIA, II_EA, reagierten nur 25% auf 0,5%iges DNCB, dagegen 67% auf 2%iges DNCB. Die Kontrollpersonen reagierten in 83 % der Fälle auf 0,5%iges DNCB und in 96% der Fälle auf 2%iges DNCB. Die Häufigkeit einer Anergie ist in allen Stadien, mit oder ohne Allgemeinsymtome, etwa gleich hoch, im Mittel 77%, wenn eine DNCB-Konzentration von 0,5% verwendet wurde. Diese Ergebnisse weisen auf einen zellulären Immundefekt hin, der bereits im Frühstadium der Lymphogranulomatose vorhanden ist.

Die Transplantat-Abstoßungsreaktion zählt ebenfalls zu den Funktionen der zellulären Abwehr und wurde von KELLY (1o4) eingehend untersucht. In der Regel fällt sie bei Hodgkin-Patienten pathologisch aus, d.h.,das Transplantat wird verzögert und protrahiert abgestossen oder die Abstoßungsreaktion fehlt ganz. Außerdem ist es nach den Untersuchungsergebnissen von KELLY (1o4) Hodgkin-Patienten nicht möglich, passiv mittels Übertragung von Lymphozyten sensibilisierter Spender die Spättypallergie zu erwerben.

Die Lymphozyten-Transfer-Reaktion, bei der wahrscheinlich zwei gegensätzliche Mechanismen zusammenwirken, eine graft-versus-host Reaktion und eine host-versus-graft Reaktion, ist eine weitere Funktion der zellulären Immunantwort.

AISENBERG (5) injizierte Hodgkin-Patienten und anderen Patienten intracutan Lymphozyten von Hodgkin-Patienten und Nicht-Hodgkin-Patienten. Nach einer derartigen Maßnahme ist beim Empfänger der fremden Lymphozyten üblicherweise eine lokale, der Tuberkulin-Reaktion ähnliche Induration zu erwarten.
Im Experiment war die durch Hodgkin-Lymphozyten hervorgerufene Hautreaktion gegenüber derjenigen von normalen Lymphozyten erheblich abgeschwächt.
Die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit von Hodgkin-Lymphozyten und normalen Lymphozyten war am deutlichsten, wenn Hodgkin-Patienten die Empfänger waren: Die Dauer der Reaktion war im Vergleich zu normalen Lymphozyten weit über die Norm protrahiert. Der dieser abnormen Reaktion zugrunde liegende zelluläre Defekt der Hodgkin-Lymphozyten wird als eine der Ursachen für die kutane Anergie bei Hodgkin-Patienten angesehen.

Eine Beurteilung speziell der T-Lymphozyten, die als die Effektorzellen der zellulären Immunantwort angesehen werden (14, 1o, 41, 25, 95), erlaubt die in-vitro-Stimulierung mittels unspezifischer Mitogene wie Phythämagglutinin (PHA), Concanavalin A (Con A), mittels spezifischer Antigene wie Tuberkulin (PPD), Vaccinia, E.Coli, Candida, zahlreicher Viren und mittels Histokompatibilitäts-Antigene in einer gemischten Lymphozytenkultur (MLC). Durch diese Substanzen werden die Lymphozyten zu erhöhter DNA-Synthese, Blastentransformation und vermehrter Zellteilung veranlaßt (1o, 95).

Zahlreiche Untersuchungen zeigen, daß die in vitro-Stimulierbarkeit der Hodgkin-Lymphozyten herabgesetzt ist und zwar abhängig vom Ausmaß der Lymphogranulomatose (4, 2o, 21, 37, 38, 63, 82, 87, 95, 116, 128, 134, 136 143, 157).

LEVY (116) gelang es, eine, von der PHA-Konzentration abhängige, bereits im Frühstadium, vor Beginn einer Therapie vorhandene Abnahme der Stimulierbarkeit nachzuweisen.
Strahlentherapie, zytostatische Chemotherapie und Splenektomie, für sich allein oder in Kombination, beeinträchtigen in signifikantem Ausmaß die periphere Stimulierbarkeit. Selbst im Stadium der Vollremission war bei den meisten Hodgkin-Patienten die Lymphozytentransformation nach PHA, PWM (Pokeweed Mitogen), Con A, MLC deutlich herabgesetzt (21, 38, 8o, 116, 128, 136).

Die Vermutung liegt nahe, daß zwischen dem zellulären Immundefekt des Morbus Hodgkin und der T-Zellpopulation ein enger Zusammenhang besteht. Zwei Möglichkeiten sind hier zu diskutieren: Einmal könnte die Zahl der T-Lymphozyten vermindert sein, zum anderen könnte es sich um einen funktionellen Defekt der T-Zellen handeln.
Für die erste Möglichkeit spricht die bei der Lymphogranulomatose häufig anzutreffende Lymphozytopenie (3, 2o, 21, 26, 55, 93, 95, 175, 176).
Aber auch bei normalen Lymphozytenzahlen können die T-Lymphozyten vermindert sein, da die B-Lymphozyten kompensatorisch vermehrt sein könnten, wie es z.B. für das DiGeorge-Syndrom nachgewiesen wurde (62).
GALLMEIER (63) bestimmte bei 67 Hodgkin-Patienten den B- und T-Zellenanteil unter den peripheren Lymphozyten und stellte keine signifikanten Veränderungen im Verteilungsmuster von B- und T-Lymphozyten fest.
COHEN (35, 36) findet bei 8 Hodgkin-Patienten das Verhältnis von B- zu T-Lymphozyten normal oder nur geringfügig zu gunsten der B-Lymphozyten verschoben, dies vor allem bei Patienten, die mit Strahlen und/oder mit Zytostatika therapiert wurden.

ENGESET (55) kann diese Ergebnisse bestätigen. Er bestimmte bei 23, zum Teil unbehandelten Hodgkin-Patienten, den B-Lymphozytenanteil. Bei den unbehandelten Patienten sind 1o% der peripheren Lymphozyten B-Lymphozyten, bei den behandelten Patienten dagegen 35%. Ein ähnliches Ergebnis zeigen Patienten, die wegen eines Hodenseminoms bestrahlt wurden.
Zur Erklärung bietet der Autor mehrere Überlegungen an:

- Die B-Zellen sind Strahlen gegenüber widerstandsfähiger als T-Zellen,
- B-Zellen regenerieren nach Bestrahlung schneller als T-Zellen,
- die Vermehrung der B-Zellen resultiert aus einer erhöhten Produktion infolge eines gestörten feed back-Mechanismus.

GAIJL- PECZALSKA (62) erhält bei 13 Hodgkin-Patienten einen normalen prozentualen B-Lymphozytenanteil. Die Absolutwerte der B-Lymphozytenzahlen fielen dagegen sehr niedrig aus. Möglicherweise sind die differierenden Ergebnisse auf Unterschiede in der Stadieneinteilung und der Therapie zurückzuführen.

Eine interessante Information über die B- und T-Zellenverteilung im lymphatischen Gewebe von Hodgkin-Kranken ist von NEIBURGER (13o) zu erfahren.
In befallenen Lymphknoten war der Prozentsatz an T-Zellen stark vermindert, der B-Zellenanteil dagegen stark erhöht. Die nicht befallenen Lymphknoten wiesen kein auffälliges Verteilungsmuster auf.
Auch KAPLAN (1o1) kann keine generelle Verminderung der T-Lymphozyten bei unbehandelten Hodgkin-Patienten nachweisen. Eine direkte Korrelation zwischen

herabgesetzterPHA-Stimulierbarkeit und verminderter E-Rosetten-Bildung, ein T-Zell-Merkmal, deutet darauf hin, daß ein Großteil der T-Lymphozyten eine veränderte Oberfläche besitzt, wodurch auf irgendeine Art und Weise die Zellfunktion beeinflußt wird.

Die Ergebnisse von BOBROVE (23) liefern noch deutlichere Hinweise. Bei 42 unbehandelten Hodgkin-Patienten, womit etwaige Therapieeinflüsse auf die Zellen ausgeschaltet sind, wurde der Prozentsatz an T-Zellen mittels cytotoxicity assay und mittels Spontan-E-Rosettenbildung, und der Prozentsatz an B-Lymphozyten mittels Oberflächenimmunglobulin ermittelt. Die B-Zellen waren bei der Hälfte der Patienten vermindert. Der T-Zellenanteil, mit Hilfe der ersten Methode bestimmt, unterschied sich nicht von dem des Normalkollektivs. Die Bestimmungen mit der zweiten Methode ergaben für die Kontrollpersonen keinen Unterschied, bei den Hodgkin-Patienten war jedoch der T-Zellanteil signifikant erniedrigt. Patienten, die eine verminderte E-Rosettenbildung aufwiesen, zeigten auch eine verminderte in vitro-Stimulierbarkeit mit PHA. Mehrere Erklärungen, warum ein Teil der Hodgkin-Lymphozyten nicht fähig ist, mit Schaferythrozyten Rosetten zu bilden, werden erwogen:

- Es werden nicht alle T-Lymphozyten von diesem Test erfaßt,
- es könnte ein blockierender Faktor, vielleicht das von LONGMIRE (118) entdeckte lymphozytotoxische IgD, das von Hodgkin-Milzzellen sezerniert wird, vorhanden sein,
- es könnte sich um eine Lymphozytenpopulation mit gestörter Funktion handeln.

Trotz zahlreicher Untersuchungen ist man bei der Frage nach der Ursache der zellulären Immundefizienz beim Morbus Hodgkin nach wie vor auf Vermutungen angewiesen. Es spricht jedoch vieles dafür, daß die gestörten T-Zellfunktionen nicht durch quantitative Verschiebungen innerhalb der einzelnen Lymphozytenpopulationen oder sekundär durch Therapieeinflüsse bedingt sind, sondern daß sie Ausdruck einer eigentlichen, mit der Lymphogranulomatose assoziierten oder diese bedingende Lymphozytenfunktionsstörung sind (Übersicht NAGEL, 128).

SCHEURLEN (164, 165) entdeckte indirekte Hinweise für einen Lymphozytenhemmfaktor im Plasma von Hodgkin-Kranken, aber auch von anderen Karzinomkranken: Werden nämlich gesunde Lymphozyten im Plasma von Hodgkin-Patienten stimuliert, so ist ihre Transformationsfähigkeit eingeschränkt. So ein Hemmfaktor würde gut als Erklärung für die verminderte in vitro-Stimulierbarkeit, für die abnorme Lymphozytentransfer-Reaktion und für die Unfähigkeit, passiv die Spättypallergie zu erwerben, passen. Wie die Untersuchungen zeigen, reicht so ein Hemmfaktor als alleinige Ursache nicht aus, zumal Hodgkin-Lymphozyten auch im Plasma Gesunder nicht die volle Reaktionsfähigkeit erreichten, was wiederum auf einen zellulären Defekt hindeutet.

Neben den üblichen Lymphozyten-Populationen wurden von FAIRLEY (58) im Blut von Hodgkin-Patienten lymphoide Zellen gefunden, die sonst noch bei Patienten mit bestimmten Infektionskrankheiten und Autoimmunerkrankungen vorhanden sind. Diese Zellen sind größer als normale Lymphozyten, besitzen deutlich ausgebildete Nukleoli, ein basophiles Zytoplasma, und synthetisieren aktiv DNA.

Diese Zellen könnten durch ein Tumor-Antigen, durch einen Bestandteil der Tumorzellen, aber auch durch das bisher rein hypothetische, ätiologische Agens der Lymphogranulomatose aktiviert sein, so daß sie durch ein Test-Mitogen nicht mehr aktiviert werden können und daher die Blastentransformation herabgesetzt ist.

Entsprechend all der immunologischen Phänomene, die bei der Lymphogranulomatose zu beobachten sind, wurden einige interessante Hypothesen aufgestellt, die zur Klärung der Pathogenese dieser Erkrankung beitragen sollen: (Übersicht SCHEURLEN 166, COHEN und BRITTINGER 34, AISENBERG 7,9)

Die Lymphogranulomatose als Folge einer Thymusunterfunktion

Anhaltspunkte dafür bieten nach SVET-MOLDAVSKY (161)

1. Die Ähnlichkeit im histologischen Bild der Lymphogranulomatose und den histologischen Veränderungen, wie sie nach neonataler Thymektomie bei Mäusen zu beobachten sind (verminderte periphere Lymphozyten, Lymphozytenverarmung im thymusabhängigen lymphatischen Gewebe, erhöhte Proliferationsrate von unreifen Retikulumzellen und unreifen Plasmazellen sowie in der späteren Entwicklung ein gehäuftes Auftreten lymphoretikulärer Tumoren).
2. Die funktionelle Beeinträchtigung der T-Lymphozyten, die anhand der kutanen Anergie, gestörter Lymphozytentransfer-Reaktion, unzureichender Transplantatabstoßung zu zeigen ist.
3. Das gehäufte Auftreten von Autoimmunphänomenen Coombs-positive hämolytische Anämien, Lupus erythe-

matodes, Sjögren-Syndrom, Dermatomyositis, die man auf das Fehlen einer normalen feed back-Kontrolle infolge einer T-Zellstörung bzw. T-Zellverlusts zurückführt (7, 161).

Die Lymphogranulomatose als materno-fetaler Lymphozyten-Chimärismus

GREEN'S (74) Hypothese basiert auf folgenden drei Punkten:

1. Erworbene Immuntoleranz,
2. Übertritt mütterlicher Lymphozyten in den fetalen Kreislauf,
3. Immunologische Theorie der Krebsentstehung.

Mütterliche Lymphozyten passieren die Plazentarschranke zu einem Zeitpunkt, da der Fetus noch immunologisch tolerant ist und lösen nachfolgend eine chronische graft-versus-host-Reaktion aus mit konsekutivem Zusammenbruch der Abwehrmechanismen. Gestützt wird diese Hypothese von der Beobachtung, daß durch Übertragung von Lymphozyten einer Erwachsenen-Maus auf neugeborene Mäuse eine sog. runt-disease ausgelöst wird. Bleibt infolge geeigneter Maßnahme diese runt-disease aus, treten bei diesen Tieren später gehäuft maligne Lymphome auf. Außerdem weisen die runt-disease und die Lymphogranulomatose gemeinsame Charakteristika wie Gewichtsverlust, Hauterscheinungen, hämolytische Anämien und Splenohepatomegalie auf.

Die Lymphogranulomatose als Folge einer Virusinfektion und T-Zell-Interaktion

Nach ORDER'S (133) Theorie werden T-Zellen durch ein onkogenes Virus infiziert, wodurch ihre Oberflächen-

Antigene verändert werden. Gegen diese transformierten, vom Organismus jetzt als fremd erkannten Zellen, reagieren die normalen T-Lymphozyten und es kommt zu einer chronischen, der graft-versus-host-Reaktion ähnlichen Immunreaktion. Diese protrahierte T-Zell-Interaktion führt zur Bildung einer neoplastischen, histiozytären Zellgruppe, den Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen.

Diese Theorie untermauern:

1. Der Primärsitz der Lymphogranulomatose, der dem Sitz der T-Zellen entspricht (Lymphknoten, Milz, Thymus).
2. Die charakteristische Histologie dieser Erkrankung (Lymphozyten, Plasmazellen, Eosinophilie, follikuläre Hyperplasie der Lymphknoten, die oft der Manifestation der Lymphogranulomatose vorausgeht).
3. Die Störung der zellulären Abwehr bereits im Frühstadium und deren Progredienz mit fortschreitender Erkrankung.
4. Schließlich der tierexperimentelle Nachweis, daß Virusinfektion einer T-Zelle ihre Oberflächen-Antigene verändern und sich nachfolgend ein Tumor entwickeln kann.

Bisher fehlen jedoch eindeutige Nachweise einer T-Zell-Hyperreaktivität. Vielmehr deuten follikuläre Hyperplasie in Lympknoten, vermehrt zirkulierende lymphoide Zellen, die nicht auf PHA reagieren, und LONGMIRE's Beobachtungen, auf eine B-Zell-Hyperreaktivität hin. Aus diesem Grund vermutet DeVITA (47), daß die maligne Zelle eine T-Zelle ist, möglicherweise durch ein Virus verändert, daß gegen diese transformierten Zellen jedoch B-Zellen reagieren.

Mit dieser Hypothese " a lymphocyte civil war " können

wiederum die früh in Erscheinung tretende kutane Anergie, der protrahierte T-Zellfunktions-Verlust und die B-Zellen-Hyperreaktivität in Einklang gebracht werden.

Während eine Beeinträchtigung der zellulären Immunantwort charakteristischerweise bereits zu Beginn der Lymphogranulomatose vorhanden ist, scheint die humorale Immunantwort lange Zeit während des Krankheitsverlaufs intakt oder nur partiell gestört zu sein.
Zahlreiche Autoren, die die humorale Immunantwort zum Teil direkt durch die Bestimmung der natürlichen Antikörper, durch die Bestimmung der Antikörper nach Antigenreiz, zum Teil indirekt durch die Bestimmung der Gammaglobuline bzw. der Immunglobuline bei der Lymphogranulomatose untersucht haben, können diese Tatsache belegen (11, 17, 24, 25, 57, 65, 69, 75, 77, 84, 85, 92, 95, 99, 111, 112, 117, 12o, 122, 125, 132, 135, 136, 138, 142, 15o, 157, 158, 159, 161, 174, 18o, 181, 184, 185).

In der Klinik sprechen für eine ausreichend funktionsfähige humorale Abwehr die im Frühstadium nicht erhöhte Neigung zu bakteriellen Infektionen, normale Isoagglutinin-Titer, meist normale oder erhöhte Gammaglobulin-Fraktionen, und zum größten Teil normale Antikörpertiter gegen virale und bakterielle Antigene, sowohl nach durchgemachter Infektion als auch nach aktiver Immunisierung. Findet allerdings der Erstkontakt mit einem Antigen nach Ausbruch der Lymphogranulomatose statt, so zeigen die Untersuchungsergebnisse, daß die primäre Immunantwort, in der vorwiegend IgM-Antikörper gebildet werden, gestört ist. Das Ausmaß der Störung nimmt parallel zum Krankheitsfortschritt zu.

Über die Immunglobuline konnten in früherer Zeit anhand der Gamma-Zacke der Elektrophorese nur globale Aussagen getroffen werden. Erst seit Einführung der radialen Immundiffusion 1965 durch MANCINI (121) ist es möglich geworden, Unterschiede innerhalb der einzelnen Immunglobulin-Klassen gegenüber der Norm aufzudecken und Verlaufsbeobachtungen anzustellen. Die Ergebnisse in der Literatur über die Immunglobuline G, A, M, D, E bei der Lymphogranulomatose differieren zum Teil, was mit Unterschieden in der Selektion des Patientenguts und in den Bestimmungsmethoden, mit Nichtbeachtung des histologischen Typs sowie eingeschlagener Therapie erklärt werden könnte.

Über das Verhalten des IgE als Träger der anaphylaktischen Antikörper bei der Lymphogranulomatose ist bisher noch wenig bekannt. In Anbetracht des häufig zu beobachtenden Juckreizes und der zumindest bei 15-2o % der Fälle auftretenden Eosinophilie ist diese Immunglobulinklasse von besonderem theoretischem und klinischem Interesse.
KASS (1o3) konnte bei 29 von 49 Hodgkin-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Eosinophilie und Plasmocytose des Knochenmarks ohne strenge Korrelation zu Stadium, Alter, Geschlecht oder histologischem Typ feststellen.
Da eine Eosinophilie auch bei Krankheitsbildern wie dem Myeloproliferativen Syndrom, Atopie, Kollagenosen, bestimmten akuten und chronischen Infektionen auftritt, könnte man ihr Vorhandensein als eine unspezifische Immunantwort werten.

Ziel dieser Arbeit ist es, durch kritische Analyse der in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse und eigener Untersuchungen festzustellen

- das Verhalten der Immunglobuline G, A, M, D, E bei Hodgkin-Kranken
- die Beziehung der einzelnen Immunglobuline zum klinischen Stadium
- die Beziehung der Immunglobuline zu den einzelnen histologischen Typen
- die Beziehung der Immunglobuline zur peripheren Lymphozytenzahl
- die Korrelation von IgE und peripheren Eosinophilen
- den Einfluß der Therapie auf die einzelnen Immunglobuline.

Voraus soll ein Überblick gegeben werden über die einschlägige Literatur hinsichtlich

- Infektneigung bei der Lymphogranulomatose
- humorale Immunantwort bei der Lymphogranulomatose
- Einfluß der Therapie auf die humorale Immunantwort bei der Lymphogranulomatose.

2. ÜBERSICHT ÜBER DIE HUMORALE IMMUNANTWORT

2.1. Infektneigung

Infektionen spielen im Krankheitsverlauf der Lymphogranulomatose eine wesentliche Rolle und tragen in erheblichem Maße bei zur Morbidität und Mortalität der Patienten. Die Infektanfälligkeit der Hodgkin-Kranken wird von vielen Faktoren bestimmt:

a) Störung der zellulären Immunität
b) Störung der Antikörperbildung
c) Leukopenie infolge Milz- und Knochenmarksbefall
d) Immunsuppression aufgrund der Therapie
e) Milzexstirpation
f) Resistenzentwicklung nach wiederholter Antibiotikagabe
g) Tumorkachexie
h) lokale Faktoren wie Haut- und Schleimhautdefekte nach Strahlentherapie

Die charakteristische Empfänglichkeit Hodgkin-Patienten gegenüber bestimmten Bakterien wie Mykobakterien, Brucella, Listeria monocytogenes, Nocardia, Viren wie Varicella zoster-Virus, Pilzen wie Cryptococcus neoformans, Candida albicans, Aspergillus und Protozoen wie Toxoplasma gondii, Pneumocystis carinii ist jedoch sicherlich in der Hauptsache auf den zellulären Immundefekt zurückzuführen. Die meisten dieser Pathogene stimulieren die zelluläre Abwehr und rufen eine granulomatöse Entzündung hervor.

CASAZZA (29) fand bei 75% der von ihm untersuchten 147 Hodgkin-Patienten eine oder mehrere Infektionen vor, am häufigsten, nämlich zu 68% im "letzten Quartal" bzw. Finalstadium ihrer Erkrankung, wenn die Patienten auf eine Standardtherapie nicht mehr an-

sprechen. DURAND (52) erhebt bei immerhin 56,7 % (163 von 287 Hodgkin-Patienten) eine oder mehrere Infektionen. 9 % der Infektionen traten im Frühstadium auf, 33,3 % während einer aktiven Phase, 42 % während der Remissionsphase und 16% im Terminalstadium. Eine ähnliche Infekthäufigkeit wie DURAND errechnet HOERNI (89): 72 von insgesamt 14o Patienten (= 51,4 %) machten 129 Infektionen durch. Beide Autoren konnten keine auffallenden Unterschiede in der Infektneigung der einzelnen histologischen Typen feststellen.

FELD (59) ermittelte bei 39 von insgesamt 67 Hodgkin-Patienten (= 6o%) als häufigste unmittelbare Todesursache eine Infektion. 25 % der Patienten starben an Herz- und Lungenversagen, 1o% an einer Blutung. ULTMAN (175) analysierte bei 115 Hodgkin-Patienten die Todesursache: 21 % starben an einer Infektion, 2o% an einem Lungenversagen, 11 % an einer Störung des ZNS, 1o % an einer gastrointestinalen Blutung und 7 % an einem Leberversagen.DHRU (48), der bei 36 verstorbenen Hodgkin-Patienten eine Sektion durchführte, fand in einem Viertel der Fälle eine infektiöse Erkrankung.

KUN (1o9), der 71 Hodgkin-Patienten 5 Jahre nach radikaler Strahlentherapie nachuntersuchte, konnte bei diesen Patienten keine über die Norm erhöhte Infektneigung nachweisen.

Unter Chemotherapie erkrankten nach einer Studie von FELD (6o) 64 von 144 Hodgkin-Patienten (= 32 %) an einer Infektion. Patienten mit lymphozyten-armem Typ erkrankten häufiger. Der Unterschied zu den anderen histologischen Typen war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Erreger waren in 77 % der Fälle gramnegative Bakterien. Über ähnliche Zahlen berichtet

Tab.: Infektionsneigung bei Patienten mit Lymphogranulomatose.
Übersicht über die Ergebnisse verschiedener Autoren

Autor	n+	I+	%Infekt.++	bakt.	viral	fungal	protozoen	LR	MZ	MS	LA	Frühphase	Spätphase
CASAZZA (29)	147	1,7	75	7o%	13%	3%							68%
HOERNI (89)	14o	1,8	51,4	42%	42%	6%	6%	5o%	61%	56%	41%	9%	
DURAND (53)	287	2,o	56,7					6o%	62%	53%	5%		
GARETT (64)	149		44	54%	24%	21%							
FELD (59)	144		32					29%	32%	32%	32%	57%	

+ Zeichenerklärung siehe Legende

++ prozentualer Anteil der Hodgkin-Patienten, die an einer oder menrerer Infektionen erkrankten

GARRET (64), allerdings in einer Langzeitstudie über einen Zeitraum von 6 Jahren. Bei 149 Patienten, die mit einer Kombinations-Chemotherapie behandelt worden waren, traten 66 Infektionen (= 44%) auf. 36 (= 54 %) waren bakteriell, 14 (= 21 %) fungal und 16 (= 24 %) viral bedingt.
(Übersicht über die Infektionsneigung bei Hodgkin-Patienten siehe Tab. 1)
Im folgenden soll auf die einzelnen Erregertypen und ihr Auftreten bei der Lymphogranulomatose eingegangen werden.
Neben dem Krankheitsfortschritt der Lymphogranulomatose kommt in jedem Fall der spezifischen Therapie mit ihren bekannten Auswirkungen auf die Immunitätslage eine besondere Bedeutung hinsichtlich der erhöhten Infektanfälligkeit besonders im Spätstadium zu.

2.1.1. Bakterielle Infektionen

Banale Infekte, wie z.B. bakterielle Sinusitiden, Pharyngitiden, Furunkulose konnten bei 150 Patienten mit Morbus Hodgkin nicht gehäuft beobachtet werden (HOFFMANN, 92). MILLER (124) findet bei 18 von 144 stationären Hodgkin-Patienten (= 12,5 %) einen bakteriellen Infekt, im Vergleich dazu bei 44 von 91 Patienten mit akuter Leukämie (= 48,5 %). In beiden Arbeiten fehlt der Bezug zu Krankheitsstadium und eingeschlagener Therapie.
STRANNEGARD (160) führte bei 77 Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen 12 verschiedene Titerbestimmungen durch und erhielt für die 12 Hodgkin-Patienten keinen Hinweis für ein gehäuftes Auftreten von bakteriellen Infekten. Allerdings dürfte der

Tab.2 : Ergebnisse verschiedener Autoren hinsichtlich der Sepsis-Neigung splenektomierter Hodgkin-Patienten

Autor	n*	Sepsis-Inzidenz	prädisponierende Faktoren
DONALDSON (51)	238	4,2%	fortgeschrittenes Stadium
DESSER (46)	934	1,7-4,5%	Kindesalter Chemo-, und/oder Strahlentherapie
SCHIMPF (169)	92	4,3%	postoperativa Phase persistierende Granulonzytopenie bei wiederholten Rezidiven Rezidivtherapie
RAVRY (140)	47	4,2%	Kindesalter
CHILCOTE 31)	200**	9%	Alter unter 19 Jahren Chemo-, und/oder Strahlentherapie
DONALDSON (50)	121**	9,1%	Chemo-, und/oder Strahlentherapie

* Zeichenerklärung siehe Legende

** nur Kinder bzw. junge Erwachsene

Wert dieser diagnostischen Aussage beschränkt sein, einmal wegen der begrenzten Antigen-Spezifität, zum anderen wegen der begrenzten Persistenz zirkulierender Antikörper.
Die bisher beobachtete, nicht erhöhte Neigung zu bakteriellen Infekten dürfte vor allem für die frühen Stadien der Lymphogranulomatose Gültigkeit haben. Lt. CASSAZZA und HOERNI (29, 89) sind im Spätstadium in erster Linie Bakterien, und hier vor allem Problemkeime wie Staphylokokkus aureus, E.coli, Pseudomonas aeruginosa und Klebsiellen, die Krankheitserreger. Dies wird auch durch die Untersuchungen von FELD (59) bestätigt. 6o % der Septitiden, die zum Tod der Patienten führten, waren durch Bakterien verursacht, allein 52 % durch gram-negative Bakterien.
SINGER (155) analysierte 364 positive Blutkulturen auf ihre Grunderkrankung hin. Bei den 1oo Lymphom- und Leukämie-Patienten, unter ihnen 2o Hodgkin-Patienten, wurden am häufigsten gram-negative Bakterien isoliert. (E.coli 23,6 %, Pseudomonas 14 %, Klebsiellen 1o %).

2.1.1.1. Bakterielle Infekte nach Splenektomie

Eine spezielle Erörterung innerhalb dieses Kapitels verdienen die Infektionen, die bei Hodgkin-Patienten nach Slenektomie auftreten, aus zweierlei Gründen:

a) Seit langem bekannt ist das gehäufte Auftreten schwer verlaufender Infektionen nach Splenektomie besonders im Kindesalter. Die Infektionsrate ist dabei abhängig von der Grunderkrankung (137).
b) Hodgkin-Patienten werden in den letzten Jahren in zunehmendem Maße einer explorativen Laparatomie und Milzexstirpation zum exakten "staging" unterzogen.

Nach DONALDSON's (51) Untersuchungen traten in einem Kollektiv von 494 Patienten, 238 mit einer Lymphogranulomatose, 31 mit Non-Hodgkin-Lymphom und 225 mit einer anderen Grunderkrankung, 35 Bakteriämien in einem Zeitraum 1 - 44 Monate nach Splenektomie auf. Die Hodgkin-Patienten wiesen eine Infektionsrate von 4,2 % (1o von 238 Patienten) auf, Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom eine Rate von 6,4 % und die dritte Gruppe eine Rate von 9,3 %. Bemerkenswerterweise traten 4 der insgesamt 5 Pneumokokken-Bakteriämien bei Hodgkin-Patienten auf, von denen sich 2 im Stadium IIA, 1 im Stadium IIIA, 2 im Stadium IIIB und 5 im Stadium IVB befanden. 3 Bakteriämien waren durch gram-negative Bakterien, je eine Bakteriämie von Streptokokken.bzw. Clostridium perfringens verursacht.

Eine umfassende Studie über schwere Infektionen, hauptsächlich Pneumokokken-, seltener Hämophilus- Septitiden, bei Hodgkin- und Lymphom-Patienten wurde von DESSER (46) erstellt. Für insgesamt 934 Hodgkin-Patienten und 236 Lymphom-Patienten ergab sich eine Infektionsrate zwischen 1,7 % und 4,5 %, im Vergleich dazu für Patienten mit einer anderen Grunderkrankung eine Infektionsrate zwischen 6,7 % und 12.% (Übersicht siehe Tab. 2).

Detaillierte Resultate sind aus Arbeiten zu erfahren, die Therapie und Alter der Patienten berücksichtigen.

Aus SCHIMPF's (169) Untersuchungen wird ersichtlich, daß ohne prädisponierende Faktoren wie postoperative Phase, persistierende Granulozytopenie bei wiederholten Krankheitsschüben und damit verbundener Therapie bei 92 splenektomierten Hodgkin-Patienten eine Pneumokokken- oder Hämophilus-Sepsis selten ist.

Ein konkretes Beispiel stellt folgender Fall einer 26-jährigen Hodgkin-Patientin dar, der von CULLIFORD (43) vorgelegt wird. Nach der Geburt ihres Kindes wurde ein IUP eingelegt. 2 Monate später wurde die Patientin splenektomiert, anschließend bestrahlt. 5 Wochen später entwickelte sie eine schwere Streptokokken - Peritonitis. Das IUP wird in diesem Fall als Infektionsquelle, Splenektomie mit nachfolgender Strahlentherapie als prädisponierende Faktoren angesehen.

HANCOCK (78) verglich den Immunstatus von 17 splenektomierten und 19 nicht-splenektomierten Hodgkin-Patienten. 3 der 17 splenektomierten Patienten starben an einer fulminanten Sepsis, hervorgerufen durch Pseudomonas, E.coli, bzw. Meningokokken. Alle 3 Patienten standen unter zytostatischer Therapie und/oder Strahlentherapie. Der Autor spricht in diesem Zusammenhang von einer "IgM-Immunoparese". Durch Fortfall der Milz, die als Hauptsitz der IgM-Synthese angesehen wird, sind besonders die immunologischen Primärreaktionen betroffen, wie z.B. Phagozytose von Antigenpartikel, Antikörperbildung gegen Kapselantigene, wie sie gerade bei Pneumokokken, Hämophilus influenzae und Meningokokken vorhanden sind.

Auch WEITZMANN (184) schließt aus seinen Untersuchungen an 44, vorwiegend erwachsenen Hodgkin-Patienten, daß Splenektomie für sich allein wohl kein erhöhtes Infektionsrisiko gegenüber Hämophilus influenzae darstellt. Splenektomie allein zeigte keinerlei Auswirkungen auf die Antikörper-Titer gegen diese Pathogene. Eine zusätzliche kombinierte Chemo- und Strahlentherapie verringerte jedoch die Antikörper signifikant, zum Teil auf Werte wie sie bei Kindern gefunden werden. Die Situation dieser Patienten ist nach Ansicht des

Autors mit der splenektomierter Kinder zu vergleichen: Nach Milzexstirpation fehlen Funktionen der Milz wie Sequestration und Phagozytose von Bakterien, rasche Synthese spezifischer Antikörper nach Exposition, um der Fähigkeit von Hämophilus und Pneumokokken, sich rapid zu vermehren, entgegenzuwirken. Zusätzlich weisen Kinder wie Patienten nach immunsuppressiver Therapie erniedrigte Antikörper-Titer auf. Diese Konstellation bedingt ein erhöhtes Infektionsrisiko. Diese klinische Erfahrung stimmt überein mit den Ergebnissen, die in Abschnitt 2.2.2.4.3. mitgeteilt werden: Erst in Kombination mit einer Zytostatika- und/oder Strahlentherapie vermindert eine Splenenktomie signifikant besonders die IgM-Spiegel.
Das erhöhte langfristige Infektionsrisiko bei Kindern nach Splenektomie ist abhängig von der Grunderkrankung. Kinder, die wegen einer traumatischen Milzruptur splenektomiert wurden, wiesen seltener eine Infektion auf, als Patienten mit einer lymphoretikulären Erkrankung (137). Nach DESSER (46) erkrankten Kinder mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura, hereditärer Sphärozytose, hypoplastischer Anämie in 2 % der Fälle an einer Infektion, hingegen 2o - 3o% der Kinder mit einer Thalassämia major oder 1o - 2o% der Kinder mit einer portalen Hypertension. Der Autor schätzt, daß Hodgkin-Kinder ein ähnlich hohes Infektionsrisiko aufweisen. 6 der 16 Bakteriämien, die er bei 934 Hodgkin-Patienten und 236 Lymphom-Patienten nach Splenektomie registriert hatte, traten bei Kindern auf. RAVRY (14o) berichtet über zwei schwere Infektionen, die bei 2 von insgesamt 47 Hodgkin-Patienten nach Splenektomie auftraten. In beiden Fällen handelte es sich um Kinder.

CHILCOTE (31) erhob bei 2oo Kindern unter 19 Jahren, die wegen ihrer Lymphogranulomatose splenektomiert worden waren, 2o Septitiden bei 18 Patienten (= 9 %). 1o der Kinder starben, oft innerhalb von Stunden nach Auftreten der ersten Symptome. Dieser sehr typische foudroyante Krankheitsverlauf könnte darauf beruhen, daß es sich bei den Krankheitserregern um Serotypen handelt, die vor Splenektomie nicht mit dem kindlichen Organismus in Berührung gekommen sind. Die Erreger waren in erster Linie Pneumokokken, zum geringeren Teil auch Streptokokken und Hämophilus influenzae. Bei 78 % der erkrankten Kinder ging eine kombinierte Chemo- und Strahlentherapie voraus.
Eine ausführliche Studie, die die einzelnen Therapieformen, Zeitpunkt des Auftretens einer Infektion, Alter der Kinder berücksichtigt, liegt von DONALDSON (5o) vor. Bei 181 Kindern mit einer Lymphogranulomatose wurden 27 bakterielle Infektionen bei 22 Patienten (= 12 %) registriert. 15 Bakteriämien mit Meningitis traten bei 14 Kindern auf, 4 (= 6,7 %) bei den 6o nicht-splenektomierten Kindern, 11 (= 9,1 %) bei den 121 früher splenektomierten Kindern. Nur 3 der 121 Kinder (= 2,5 %) entwickelten eine Infektion in einem therapiefreien Intervall. Von 71 Kindern, die allein mit Strahlen therapiert wurden, erkrankten 2 ohne Splenektomie und 1 mit Splenektomie. Signifikant häufiger erkrankten Kinder, die mit Zytostatika allein oder in Kombination mit Strahlen behandelt wurden: 13 von 71 Kindern mit Splenektomie (= 18,3 %) und 6 von 26 Kindern ohne Splenektomie (= 23,1 %). Innerhalb der einzelnen Therapie-Gruppen ergab sich bezüglich der Infektionsrate zwischen Patienten mit und ohne Splenektomie kein Unterschied. Ein Umstand war auffällig: Alle

Septitiden, hervorgerufen durch Pneumokokken oder Hämophilus influenzae, traten ausschließlich bei splenektomierten Patienten auf. Dieser Befund spricht für die von HANCOCK (78) postulierten IgM-Immunoparese mit der daraus entstehenden Prädisposition für derartige Infektionen. Obwohl Kinder unter 1o Jahren signifikant häufiger betroffen waren, dürfte das Alter allein nicht ausschlaggebend sein, da bis auf 3 der 11 bakteriellen Infektionen in dieser Altersgruppe unter Therapie auftraten. All diese Ergebnisse lassen letztlich den Schluß zu, daß die Gefahr einer schwerwiegenden Infektion nach Splenektomie bei Patienten mit Morbus Hodgkin in hohem Maße von der spezifischen Therapie abhängig ist.

2.1.1.2. Mykobakterien

Die Syntropie von Tuberkulose und Lymphogranulomatose ist seit langem bekannt. STERNBERG hat die Lymphogranulomatose im Jahre 1898 als "unter dem Bild der Pseudo-Leukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates" beschrieben. 1932 wurde die Tuberkulosehäufigkeit beim Morbus Hodgkin mit 38,5 % gegenüber 14 % beim Karzinom-Patienten und 11 % bei der Normalbevölkerung angegeben (SCHEURLEN, 165, 166). Heute tritt die Tuberkulose, dank potenter Antibiotika-Therapie und strenger gesetzlicher Überwachung, viel seltener auf. In der Bevölkerung Bayerns erkrankten 196o 152 pro 1oo.ooo Einwohner, 197o 98 pro 1oo.ooo Einwohner und 1978 64 pro 1oo.ooo Einwohner (Stat.Berichte des Bayer. Stat.Landesamts: "Die Tuberkulose in Bayern 1978" A IV 5-j/78). Für Hodgkin-Patienten lag die Tuberkulosehäufigkeit 1959 bei immerhin 5,1 % (166).

In einer Retrospektivstudie an 63 Hodgkin-Patienten und 183 Kontrollpersonen konnte ANDERSEN (12) bei den Hodgkin-Patienten vor Ausbruch ihrer Erkrankung keine signifikanten Unterschiede in ihrer Reaktionsfähigkeit auf einen Tuberkulin-Test bzw. BCG-Impfung feststellen. Lediglich 2 der Patienten erkrankten an einer Tuberkulose, keiner der Kontrollpersonen. Die Ergebnisse dieser Studie stützen nicht die Ansicht mancher Autoren, daß bereits vor Ausbruch der Lymphogranulomatose ein zellulärer Immundefekt vorhanden ist.
Erwähnenswert sind die wenigen Fälle einer äußerst seltenen Infektion durch das atypische, fakultativ pathogene Mykobakterium Kansasii bei Hodgkin-Patienten.
GRADAUS (72) berichtet über einen 28-jährigen Hodgkin-Patienten im Stadium IV, der an dieser atypischen Mykobakteriose starb. Bei den 22 in der Literatur veröffentlichten Mykobakteriosen fand der Autor 18-mal hämatologische Erkrankungen.

2.1.1.3. Brucella

Lt. einer Übersichtsarbeit von SCHEURLEN (165) wurde auch die Brucellose schon gehäuft bei Patienten mit Morbus Hodgkin angetroffen. Krankheitserscheinungen wie Lymphome, erhöhte Temperatur und Eosinophilie bei der Brucellose können gelegentlich die Differentialdiagnose erschweren.

2.1.1.4. Listeria monocytogenes

Die Listeriose ist vor allem als schwere Erkrankung in der Neugeborenenperiode mit einem oft akut septischen und letalen Verlauf bekannt. Bei Erwachsenen

verursachen diese Erreger trotz ubiquitärem Vorkommen ausgesprochen selten eine manifeste Erkrankung, außer es bestehen Dispositionen wie maligne Erkrankung, hohes Alter, oder immunsuppressive Therapie.
SIMPSON (154) berichtet von 4 schweren Listeriosen bei Erwachsenen. 3 der 4 Patienten hatten eine Lymphogranulomatose, 1 Patient ein Lymphomsarkom. In derselben Arbeit werden die Ergebnisse aus einer Untersuchung über 546 Listeriosefälle in den Vereinigten Staaten mitgeteilt: 37 Listeriosen traten bei älteren Kindern oder Erwachsenen mit maligner Grunderkrankung auf. 11 dieser Patienten hatten eine Lymphogranulomatose.

2.1.1.5. Salmonella

In mehreren Arbeiten wird über ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Lymphom- und Leukämie-Patienten gegenüber Salmonella berichtet (Übersicht 1).
Das klinische Bild und Serotyp weisen bei Patienten mit maligner Grunderkrankung erhebliche Unterschiede auf im Vergleich zu Salmonellosen in der Normalbevölkerung. Am Rosewell Park Memorial Institute wurden bei annähernd 13.7oo Patienten mit malignen Erkrankungen 19 Salmonellosen registriert (0,1 %) - allein 9 bei Patienten mit Lymphom bzw. Leukämie. Bei 9.2oo Patienten mit einer nicht-malignen Grunderkrankung trat dagegen nur bei 1 Patienten (0,01%) eine Salmonellose auf (77).
ABELOFF (1) berichtet über eine 34-jährige Frau im Stadium IVB mit bilateralem Salmonella-Empyem, und diskutiert das Zusammentreffen von Splenektomie, Strahlentherapie und IgM-Abfall als prädisponierende Faktoren.

2.1.1.6. Nocardia

Wie Listeria monocytogenes zählen auch Nocardia asteroides und Nocardia brasiliensis zu den "Opportunisten" (YOUNG, 191), d.h. Keimen, die erst in einem durch seine Grunderkrankung abwehrgeschwächten Organismus pathogen wirken.
In der Mehrzahl der Nocardiosen sind Grundkrankheiten wie Karzinom, Dysproteinämie, Lupus erythematodes, Organtransplantation, Sarkoidose, Colitis ulcerosa, vorhanden.
22 Nocardiosen wurden von YOUNG (191) in einem Zeitraum von 9 Jahren registriert. 5 bei Hodgkin-Patienten, je 2 bei Lymphosarkom, chronischer lymphatischer Leukämie, myeloischer Leukämie, Retikulumzellsarkom, Synovialkarzinom, anaplastischem Karzinom. 2 Nocardiosen waren bei Patienten ohne maligne Grunderkrankung anzutreffen.
Nocardia brasiliensis besitzt eine noch geringere Virulenz als Nocardia astercides, weshalb es auch weniger Berichte über eine derartige Infektion gibt. Maligne Erkrankungen des lymphoretikulären Systems und Immunsuppression gelten als prädisponierende Faktoren. KARASSIK (102) berichtet von einem 4o-jährigen Patienten mit Morbus Hodgkin, der unter Chemotherapie eine disseminierte Nocardiose brasiliensis entwickelte.

Tab.3: Herpes zoster-Inzidenz bei Hodgkin-Patienten.
Übersicht über die Ergebnisse verschiedener Autoren

Autor	n*	i	prädisponierende Faktoren
ZEILE (192)	253	2o,1%	fortgeschrittenes Stadium Strahlentherapie kombinierte Strahlen- und Chemotherapie
BEGEMANN (19)		3 - 8%	
SCHIMPF (169)	32	24%	weibliches Geschlecht kombinierte Chemo- und Strahlentherapie Alter zwischen 9 und 3o Jahren Fehlen epitheloidzelliger Granulome in Leber und Milz niedrige absolute Lymphozytenzahlen vor Therapiebeginn Anergie gegenüber DNCB
MONFARDINI (126)	84	17%	lymphozytenarmer Typ Splenektomie und Chemotherapie
WILSON (187)	153	19%	Ausmaß der Strahlentherapie

* Zeichenerklärung siehe Legende

2.1.2. Virale Infekte

Bei der Lymphogranulomatose sind in ganz besonderem Maße die Herpes-Viren von Interesse. In CASAZZA's (29) Studie werden sämtliche virale Infektionen, 13 % aller Infektionen bei Hodgkin-Patienten, durch Herpes-Viren verursacht. DURAND (51) beobachtete bei 1o22 Patienten mit malignen Hämopathien 11o Infektionen der Haut, hervorgerufen durch ein Herpes-Virus. Hodgkin-Patienten waren signifikant häufiger betroffen als die übrigen Patienten.

2.1.2.1. Herpes zoster

Nach ZEILE (192) stellt die Lymphogranulomatose diejenige Erkrankung des lymphoretikulären Systems dar, in deren Ablauf es am häufigsten zum Auftreten eines Herpes zoster kommt. Die Inzidenz, die in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat, wird zwischen 3 und 8 % (19) und 25 % (162) gegenüber einer Spontanerkrankungsrate von 0,22% (188) angegeben. Dieser Zuwachs an Herpes zoster Infektionen bei Hodgkin-Patienten wird einmal auf die spezifische Therapie des Morbus-Hodgkin, zum anderen auf die erhöhte Überlebensdauer in Spätstadien, nicht zuletzt auf den zellulären Immundefekt zurückgeführt.

SCHIMPF (162) registriert bei 21 von 92 splenktomierten Hodgkin-Patienten (= 24 %) in der postoperativen Beobachtungszeit einen Herpes zoster. Besonders gefährdet waren weibliche Patienten zwischen 9 und 3o Jahren, die mit kombinierter Chemo- und Strahlentherapie behandelt wurden. Für diese Ri-

sikogruppe erhöhte sich die Inzidenz auf 64% und rechtfertigt die Frage nach Anwendung prophylaktischer Maßnahmen wie Gabe von Immunglobulinen und Transferfaktor. Empfehlenswert ist nach FATEH die therapeutische Gabe von Immunglobulin, wenn die Serum-Immunglobuline der Patienten verhindert sind (56). Des weiteren waren in den Untersuchungen von SCHIMPF (162) das Fehlen epitheloidzelliger Granulome in Leber und Milz, niedrige absolute Lymphozytenzahlen vor Therapiebeginn und Anergie gegenüber DNCB mit einem erhöhten Infektionsrisiko behaftet.
MONFARDINI (126) ermittelte bei 84 Hodgkin-Patienten eine Herpes zoster-Rate von 17% gegenüber einer von 9 % bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen. Eine Herpes zoster-Erkrankung trat am häufigsten beim lymphozyten-armen Typ auf (26%). Eine besonders hohe Erkrankungsrate mit 27 % ergab sich für splenektomierte Hodgkin-Patienten, die mit Zytostatika behandelt wurden. Bei diesen Patienten war auch eine Generalisierung des Herpes zoster sehr begünstigt.
Nach den Untersuchungsergebnissen von ZEILE (192) erhöht Splenektomie allein nicht die Herpes zoster-Rate bei Hodgkin-Patienten: Von insgesamt 253 Hodgkin-Patienten erkrankten 51 (= 2o,1%) an einem Herpes zoster, splenektomierte Patienten in 23% der Fälle und nicht-splenektomierte Patienten in 22,8% der Fälle. Der Therapie kam beim Auftreten des Herpes zoster die entscheidende Bedeutung zu. Es erkrankten 29% der nicht-splenektomierten jedoch bestrahlten Patienten im Vergleich zu 12 % der nicht bestrahlten. Unmittelbar am Ende einer Bestrahlungsserie war die Erkrankungsrate am höchsten und verdoppelte sich nahezu nach jeweils einer wei-

teren Serie in einem 3-Jahreszeitraum. Eine zusätzliche Chemotherapie erhöhte nochmals das Infektionsrisiko.
WILSON's (187) Ergebnisse bei 163 Hodgkin-Patienten können dies bestätigen: Von den 163 Patienten erkrankten insgesamt 31 Patienten an einem Herpes zoster (= 19%). Patienten im Stadium I-II zeigten 12 Monate nach Bestrahlung folgende Infektionsraten: Nach Bestrahlung 1 Feldes 0%, nach Bestrahlung 2 Felder 1o% und nach totaler Lymphknotenbestrahlung 14%. Patienten im Stadium III, die alle eine totale Lymphknotenbestrahlung erhalten hatten, erkrankten in 33% der Fälle. 1o der 13 Patienten, bei denen ein Herpes zoster 6 Monate und später nach Beendigung der Strahlentherapie auftrat, erlitten einen Rückfall, und nur 4 Patienten überlebten den neuerlichen Krankheitsschub. Umgekehrt zeigten Patienten, die innerhalb 6 Monaten nach Bestrahlungsende an einem Herpes zoster erkrankten, keinen ungewöhnlichen Krankheitsverlauf, sodaß dem Auftreten eines Herpes zoster in der ersten Gruppe ein ungünstiges prognostisches Zeichen zukommt.
Nach GHATAK (67) prädestiniert eine Lymphogranulomatose als Grunderkrankung zu einem schweren Verlauf des Herpes zoster und zu ungewöhnlichen histopathologischen Veränderungen in den befallenen Spinalganglien.
Über einen besonderen Verlauf eines Herpes zoster bei einem Hodgkin-Patienten berichtet SHAUKAT (153): Der Zoster-Befall des lumbo-sakralen Segments führte zu einer akuten Harnretention. Bisher wurden in der Literatur zwei derartige Fälle mitgeteilt.
Eine interessante Untersuchung hinsichtlich der Vorhersage einer erhöhten Empfänglichkeit Hodgkin-Kran-

ker gegenüber Herpes zoster wird von RUCKDESCHL (149) vorgelegt. Er prüfte bei 32 Hodgkin-Patienten und 12 Normalpersonen die in vitro-Antwort ihrer Lymphozyten auf ein membran-assoziiertes Varizella zoster-Antigen. Sie war erheblich vermindert oder fehlte ganz bei Patienten mit aktiver Lymphogranulomatose, bei Patienten unmittelbar nach Strahlentherapie und bei Patienten, die primär einer kombinierten Chemo-Strahlen-Therapie unterzogen wurden, verglichen mit den Kontrollpersonen oder Patienten in Langzeitremission nach Monotherapie. 2 von 6 neu diagnostizierten unbehandelten Hodgkin-Patienten zeigten keine Reaktion. Die übrigen unterschieden sich nicht vom Normalkollektiv. 2 Patienten, die keinerlei Reaktionsvermögen zeigten, erkrankten nachfolgend an einem Herpes zoster. Der Autor sieht, allerdings erst für die weitere Zukunft, in dieser Methode eine Möglichkeit, bei Hodgkin-Patienten eine erhöhte Empfänglichkeit gegenüber Herpes zoster voraussagen zu können.

2.1.2.2. Herpes simplex

Die tatsächliche Inzidenz für Herpes simplex-Infektionen bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen abzuschätzen bereitet Schwierigkeiten, da geringfügige herpetische Infektionen sicherlich oft nicht registriert und damit statistisch erfaßt werden, und serologische Tests meist unterlassen werden. In einer Aufstellung von MULLER (127) finden sich 51 Patienten mit schwerwiegenden Herpes simplex-Infektionen bei maligner hämatologischer Grunderkrankung. Es handelte sich dabei u.a. um je 12 Patienten mit Lymphogranulomatose bzw. Lympho-

sarkom, 9 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie. Demnach sind Hodgkin-Patienten gegenüber Patienten mit anderen malignen hämatologischen Erkrankungen nicht häufiger betroffen. Ganz allgemein sind Patienten mit malignen Erkrankungen, mit Immunsuppression, mit bestimmten Erkrankungen wie z.B. Wiskott-Aldrich Syndrom vermehrt empfänglich gegenüber Herpes simplex. Schwere und chronische Verläufe, ungewöhnliche Manifestationen eines Herpes simplex treten fast ausschließlich bei Patienten mit herabgesetzter zellulärer Immunität auf.

2.1.2.3. Cytomegalie

Die Cytomegalie ist hauptsächlich eine Erkrankung des Kindesalters, tritt congenital, postnatal oder in den ersten Lebensmonaten auf. Später im Erwachsenenalter erkranken fast ausschließlich Personen an Cytomegalie, deren körpereigene Abwehr geschwächt ist. Man geht davon aus, daß die Zahl inapparenter Infektionen und unbemerkter Übertragungen groß ist und es zur Manifestation besonderer Prädispositionen bedarf, wie z.B. Störung der zellulären Immunität. In CASAZZA's (29) Aufstellung befinden sich unter den 17 viralen Infekten bei Hodgkin-Patienten 5 Cytomegalie-Fälle. SCHIMPF (169) fand bei 32 Hodgkin-Patienten eine leicht und eine schwer verlaufende Cytomegalie.

2.1.2.4. Epstein Barr-Virus

Unter den Herpes-Viren kommt dem Epstein Barr-Virus (EB-Virus), das als Ursache der infektiösen Mononukleose angesehen und mit dem Burkitt-Lymphom und

dem Nasopharygeal-Karzinom in Zusammenhang gebracht wird, besonderes Interesse zu. Signifikant erhöhte Titer gegen das EB-Virus bei Hodgkin-Patienten, durch Herpes Viren induzierte Lymphome bei Tieren, das Auftreten des Morbus Hodgkin nach einer durchgemachten Infektiösen Mononukleose, STERNBERG-REED-Zellen in den Lymphknoten von Patienten mit Infektiöser Mononukleose führten zu der Frage, ob das EB-Virus eine ätiologische Rolle bei der Lymphogranulomatose spielen könnte (Übersicht 44, 111, 1 , 132, 144).
In einer retrospektiven Studie von ROSDAHL (144) an 17.073 dänischen Bürgern mit positivem Paul-Bunnell-Test entwickeln nach einem Intervall von wenigstens 12 Monaten 17 Personen, 16 Männer und 1 Frau, eine Lymphogranulomatose. Diese Zahl liegt signifikant höher als die zu erwartende Zahl von 4 Männern und 2 Frauen. Es fiel auf, daß 12 der Männer in einem späteren Alter erkrankten als die Infektiöse Mononukleose üblicherweise auftritt. Andererseits sprechen das Auftreten einer Infektiösen Mononukleose erst nach Beginn der Lymphogranulomatose (16, 44) oder das gleichzeitige Auftreten (16) gegen die Infektiöse Mononukleose als prädisponierender Faktor des Morbus Hodgkin.
OBRECHT (132) fand bei 183 Patienten mit malignen Erkrankungen, daß Titer von 1:128 und darüber vornehmlich bei Hodgkin-Patienten und Titer von 1:256 und mehr fast ausschließlich bei Hodgkin-Patienten vorkamen. Die Kontrollpersonen weisen in über 80% der Fälle Titer zwischen 1:16 und 1:64 auf, was für eine hohe Durchseuchungsrate spricht. In Studien von LEVINE (115) fiel auf, daß höhere EB-Virus-Capsid-Antigen-Antikörpertiter bei der Lymphogranu-

lomatose mit einer schlechteren Prognose zusammenfielen.
In NEWELL's (131) Untersuchungen zeigen die Hodgkin-Patienten ebenfalls signifikant erhöhte EB-Virus-Antikörpertiter. Patienten mit lymphozyten-reichem Typ weisen im Vergleich zu den übrigen histologischen Typen, nicht jedoch zur Kontrollgruppe, signifikant niedrigere Titer auf. Dieses Resultat und die Tatsache, daß auch seronegative Fälle vorkommen, machen eine ätiologische Rolle des EB-Virus bei der Lymphogranulomatose unwahrscheinlich. VIANNA (178) deutet die erhöhten Titer als Ausdruck eines passager vorhandenen Virus, oder als Ausdruck einer veränderten Fähigkeit der Hodgkin-Patienten, die Proliferation der Herpes Viren unter Kontrolle zu halten, zumal auch erhöhte Titer gegen das Xytomegalie-Virus gefunden wurden (111, 132).
LANGENHUYSEN (111) beschäftigte sich ebenfalls mit der Frage einer ätiologischen Rolle des EB-Virus bei der Lymphogranulomatose. Er ermittelte bei 25 unbehandelten Hodgkin-Patienten signifikant erhöhte Antikörpertiter gegen EB-Virus und Cytomegalie-Virus im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Patienten in fortgeschrittenen Stadien, DNCB-negative Patienten, Patienten mit nodulärer Sklerose bzw. kombiniert mit lymphozyten-reichem Typ hatten gegenüber den anderen Patienten signifikant erhöhte Titer. Nach Meinung des Autors könnten die erhöhten Antikörpertiter gegen latente Viren Ausdruck einer humoralen Hyperreaktivität sein, die die zelluläre Immundefizienz kompensieren soll. Oder es kommt aufgrund der zellulären Immundefizienz zu Virus-Persistenz und Aktivierung, woraus eine erhöhte Antikörperbildung resultiert. Erhöhte Titer gegen

EB-Virus und zugleich gegen Cytomegalie-Virus sprechen gegen eine ätiologische Rolle des EB-Virus. Allerdings könnte dem Virus eine Art Triggerfunktion im Krankheitsprozess der Lymphogranulomatose zukommen.

2.1.3. Fungale Infekte

Das gehäufte Auftreten von Mykosen, besonders auch der inneren Organe, bei Patienten mit einer geschwächten Abwehr und eine verstärkte Zunahme dieser Komplikation in den letzten Jahren ist inzwischen gut dokumentiert (29, 59, 1o7, 193). So ergab sich im Beobachtungszeitraum 196o/63 bis 1964/67 ein vierfacher Anstieg der Organmykosen bei immunsupprimierten Patienten (83). SINGER (155) findet bei 52 % der Lymphom- und Leukämie-Patienten eine schwere Pilzsuperinfektion, vor allem Aspergillosis und Candidiasis, dagegen nur bei 8 % der Patienten mit soliden Tumoren.

2.1.3.1. Cryptococcose

Eine Cryptococcose tritt in der Normalbevölkerung sehr selten auf. Unter den Cryptococcose-Fällen findet man eine signifikante Zahl von Hodgkin-Patienten (83, 193, 29). Die Erkrankungsrate innerhalb der Hodgkin-Patienten für diese Mykose ist jedoch trotzdem gering. ZIMMERMANN (193) schätzte anhand einer umfassenden Literaturstudie, daß in 5 - 11% einer Cryptococcose-Erkrankung eine Lymphogranulomatose zugrunde lag. Die Analyse seiner eigenen 6o Cryptococcose-Fälle ergab eine höhere Zahl. 11 von 6o Patienten (= 18%) waren Hodgkin-Patienten. Im Unterschied zu einer Cryptococcose bei anderen Grundkrankheiten verlief sie bei Patienten mit einem malignen Lymphom bevorzugt disseminiert.

Die 4 Cryptococcosen, die CASAZZA (29) in seiner Studie erfaßte, traten ausschließlich bei Hodgkin-Patienten auf und machten 8o% der Mykosen bei Lymphogranulomatose-Patienten aus. Nach Untersuchungen von FELD (59) starben 4 von 67 Hodgkin-Patienten an einer Organmykose. 2 waren durch Cryptococcus neoformans verursacht. HART (83) fand unter 1o Mykosen, die bei Hodgkin-Patienten auftraten, zweimal eine Cryptococcose, MILLER (124) bei 144 stationären Hodgkin-Patienten ebenfalls 2. Man ist sich bis heute nicht klar über den Abwehrmechanismus bei einer Cryptococcose, doch angesichts der auffallenden Assoziation mit der Lymphogranulomatose muß die zelluläre Abwehr eine gewichtige Rolle dabei spielen (1o7).

2.1.3.2. Candidiasis

Candida-Mykosen, vor allem oberflächliche, Haut- und Schleimhaut betreffend, treten bereits häufig in der Normalbevölkerung auf, noch häufiger stellen sie eine Komplikation bei ymphomen und Leukämien dar. In diesem Fall sind oft innere Organe wie Lunge, Niere und Gerhirn betroffen. Venen- und Blasenkatheter begünstigen eine hämatologische Aussaat (1o7).
HART (83) fand, daß von 42 septischen Mykosen, die bei 72 Patienten mit schwerer Grundkrankheit auftraten, 58 % durch Candida albicans verursacht waren. Unter den 72 Patienten befanden sich 4 Hodgkin-Patienten, 12 chirurgische Patienten und 11 Karzinom-Patienten. CASAZZA (29) fand bei 3 der 51 Hodgkin-Patienten einen lokalen Candida-Befall, FELD (59) bei 2 der 67 Hodgkin-Patienten eine Candida-Mykose

als Todesursache.
HANCOCK (81) berichtet von einem bisher einzigartigen Fall: Bei einer Hodgkin-Patientin wurde als Ursache einer Papillennekrose ein Candida-Befall aufgedeckt.

2.1.3.3. Aspergillose

Eine auffallende Assoziation zwischen Aspergillose und Morbus Hodgkin scheint nicht zu bestehen. MEYER (123) errechnete für Hodgkin-Patienten eine 7 mal geringere Inzidenz als z.B. für Patienten mit akuter Leukämie. Insgesamt ist jedoch auch diese seltene Mykose bei Patienten mit einer Störung ihres Immunsystems im Zunehmen begriffen. In der Aufstellung von HART (83) befand sich 1 Aspergillose-Fall unter den 1o Hodgkin-Patienten, In RAMSEY's (139) Aufstellung von 9 Lungenmykosen hatten 2 Hodgkin-Patienten eine Aspergillose.
Eine Aspergillöse sollte in die Differenzialdiagnose mit einbezogen werden, wenn es sich um einen immunsupprimierten Patienten mit progredienten Lungeninfiltrationen handelt, die nicht auf ein Breitbandantibiotikum ansprechen.

2.1.4. Protozoen-Infekte

Für die Lymphogranulomatose sind die Toxoplasmose und die Pneumocystis carinii Pneumonie von erheblichem Interesse. In der Literatur wird mit einer zunehmenden Häufigkeit über diese Infektionen bei Patienten mit einer geschwächten Abwehrlage berichtet.

2.1.4.1. Toxoplasmose

Obwohl eine erworbene Toxoplasmose häufig ist, wie zum Beispiel Titer von 1:16 und mehr bei über 40% der Frauen über 40 in Süd-London zeigen (186), tritt sie klinisch selten in Erscheinung, gewöhnlich als benigne Lymphadenopathie mit Fieber. In zunehmendem Maße wird sie bei Patienten mit Immunsuppression oder schwerer Grundkrankheit diagnostiziert (173, 179, 186). Einige Autoren fanden als häufigste Grunderkrankung eine Lymphogranulomatose. CAREY (28) ermittelte bei 24 klinisch manifesten Toxoplasmosen 14 Patienten mit einer schweren Grundkrankheit. 9 hatten eine Lymphogranulomatose, 3 eine chronische Leukämie, 1 ein Lymphosarkom, 1 ein Neuroblastom. In der Aufstellung von VIETZKE (179) von insgesamt 19 Toxoplasmosen befinden sich 8 Patienten mit einer Lymphogranulomatose, 6 mit Leukämien, 2 mit Retikulumzellsarkom, 1 mit einem multiplen Myelom, 1 mit einem malignen Melanom, und 1 mit einer myeloiden Metaplasie. 1 von 5 Patienten mit Toxoplasmose, die im Swedish Hospital Medial behandelt wurden, hatte eine Lymphogranulomatose (68).

Zwei charakteristische Befunde fallen bei der Toxoplasmose als infektiöse Komplikation einer malignen Grunderkrankung auf: Einmal der bevorzugte Befall des ZNS- in Form einer nekrotisierenden Enzephalitis, einer Meningoenzephalitis, oder einzelner bzw. mult pler Herde - zum anderen das Auffreten einer zusätzlichen Infektion durch Viren, vor allem Herpes und Cytomegalie-Viren, Bakterien oder Pilzen.
TOWNSEND (173) stellt aus seinem Krankengut 6 Fälle mit Toxoplasmose des ZNS vor und berichtet über 39 weitere Fälle aus der Literatur. Wiederum stellt mit 11 Patienten die Lymphogranulomatose die häufigste Grunderkrankung dar.
5 von 9 Hodgkin-Patienten aus CAREY's (28) Krankengut, die sekundär an einer Toxoplasmose erkrankten, weisen einen ZNS-Befall auf.
SLAVICK (156) beschreibt einen besonderen Krankheitsverlauf: Eine 75-jährige Hodgkin-Patientin im Stadium IVB entwickelte ein Weber-Syndrom, als deren Ursache man bei der Autopsie eine Toxoplasmose des Mittelhirns feststellte.
Auch für die multiplen zentralnervösen Störungen, die sich präfinal bei einer 56-jährigen Hodgkin-Patientin einstellten, wurde als Ursache eine Toxoplasmose-Enzephalitis aufgedeckt. WUTTKE (189) führte die Manifestation der Toxoplasmose auf den Einsatz der Zytostatika zurück. Auch in den meisten anderen Berichten war die Toxoplasmose während oder nach dem Einsatz von Strahlen, Corticosteroiden oder Zytostatika aufgetreten. In wieweit diese therapeutischen Maßnahmen einerseits und die Grundkrankheit andererseits auf die Manifestation

einer Toxoplasmose Einfluß nehmen, ist nicht voneinander abzugrenzen.
Über den ungewöhnlichen Befall des Auges durch Toxoplasma gondii berichtet VALLAT (177). 2 Frauen im Alter von 17 und 32 Jahren erleiden im Verlauf ihrer Lymphogranulomatose einen unilateralen Visusverlust, der durch eine Toxoplasmose der Uvea verursacht war.
Einen interessanten Fall stellt TOUSSAINT (172) vor: Ein Patient mit Morbus Hodgkin erkrankte gleichzeitig an einer Lungentuberkulose, einem Herpes zoster trigeminus und einer Toxoplasmose der Uvea. Todesursache des Patienten ist schließlich eine Toxoplasmose-Enzephalitis.
Eine Patientin von CROUSAZ (42) entwickelt anschliessend an eine Candidiasis der Schleimhäute und während eines hohen Titeranstiegs von Antikörpern gegen Herpes simplex-Virus eine nekrotisierende granulomatöse Toxoplasmose.
In vielen Fällen wird die Diagnose einer Toxoplasmose erst post mortem anläßlich einer Obduktion gestellt (42, 189, 172, 28, 68, 186). Da eine Therapie mit Sulfadiazinen und Pyrimethamin erfolgversprechend ist, ist es wichtig, bei atypischem Verlauf bzw. neurologischer Symptomatik einer Lymphogranulomatose auch eine Toxoplasmose diagnostisch in Betracht zu ziehen.

2.1.4.2. Pneumocystis carinii Pneumonie

Innerhalb der Normalbevölkerung besteht eine sehr geringe Neigung, an einer Pneumocystis carinii Pneumonie zu erkranken. In den USA wurden 0,3 Fäl-

le pro 100.000 Einwohner und pro Jahr errechnet (182). Mit wenigen Ausnahmen wird eine Pneumocystis carinii Pneumonie bei Kindern mit angeborenen Immunstörungen, bei Patienten mit immunsuppressiver Therapie, bei debilen Kindern und bei Patienten mit bestimmten generalisierten Gefäßerkrankungen angetroffen (96). So befanden sich unter 194 Pneumocystis carinii Pneumonien 91 Leukämie-Patienten (= 46,9%), 25 Patienten mit angeborenen Immunstörungen (= 12,9%), 22 Patienten mit einer Organtransplantation (= 11,4%), 21 Patienten mit einer Lymphogranulomatose (= 10,8%) und 13 Patienten mit anderen Lymphomen (= 6,7%). (WALZER, 182).

ROSEN (145) fand unter 20 Pneumocystis carinii Pneumonien 6 Hodgkin-Patienten, 4 Patienten mit einem Retikulumzellsarkom, 2 Patienten mit einem Lymphosarkom, 3 Patienten mit Leukämie und 1 Patient mit einem Neuroblastom. Nach HUGHES (96) entwickelten von 1.251 Kindern, die alle an einer malignen Erkrankung litten, 51 (= 4,1%) eine Pneumocystis carinii Pneumonie: 45 von 684 Leukämie-Kindern (= 6,5%), 1 von 77 Hodgkin-Kindern (= 1,3%), 3 von 78 Neuroblastom-Kindern (= 3,8%), 1 von 26 Kindern mit Retikulumzellsarkom (= 4%) und 1 Kind mit Abt-Letter-Siewe (= 4%).

WALZER (182) gibt für die Lymphogranulomatose eine Inzidenz von 0,04 % an, im Vergleich dazu für die akute lymphatische Leukämie eine von 1,1%, für andere Lymphome eine von 0,01 %. Die immunsuppressiv behandelten Patienten, die maligne Grundkrankheit selbst, möglicherweise Unternährung bzw. Mangelernährung werden für die Zunahme dieser seltenen Erkrankung verantwortlich gemacht (96).

Wir sehen heute generell bei Patienten mit geschwächter Abwehr infolge immunsuppressiver Maßnahmen gehäuft schwerwiegende infektiöse Komplikationen. Hodgkin-Patienten sind durch ihren primär vorhandenen zellulären Immundefekt besonders gefährdet gegenüber Pathogenen, die vor allem die zelluläre Immunantwort stimulieren. Zu diesen gehören Mykobakterien, Brucella, Listeria, Nocardia, Herpes-Viren, Cryptococcus neoformans, Pneumocystis carinii.

Für die Infektionsneigung bei Hodgkin-Patienten ergibt sich abschließend folgendes Bild:

a) Hodgkin-Patienten sind im Frühstadium ihrer Erkrankung nicht vermehrt gefährdet gegenüber bakteriellen Infektionen. Es bedarf prädisponierender Faktoren, wie z.B. IgM-Mangel nach Splenektomie in Verbindung mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie, Alter unter 1o Jahren, lymphozyten-armer Typ, fortgeschrittenes Krankheitsstadium, die Hodgkin-Patienten empfänglicher machen, besonders gegenüber Pneumokokken und Hämophilus influenzae sowie gram-negativen Problemkeimen. Diese Bakterien stellen in diesen Situationen die häufigsten Krankheitserreger.

b) Die Tuberkulose als typische und häufige Begleitinfektion der Lymphogranulomatose ist, wohl dank der wirksamen Chemotherapie und verminderter Inzidenz in der Gesamtbevölkerung in den Hintergrund getreten. Statt dessen findet man heutzutage eine charakteristische Bevorzugung von Hodgkin-Patienten durch so selten pathogen wirksame Keime wie Nocardia, Listeria monocytogenes, Cytomegalie-Virus, Cryptococcus neoformans, Pneumocystis carinii,

Toxoplasma gondii. Die Inzidenz für diese Pathogene ist für die Hodgkin-Patienten dennoch niedrig.

c) Anders verhält es sich mit Viruserkrankungen bei der Lymphogranulomatose, insbesondere Herpes zoster Erkrankungen. Nach Aussagen von ZEILE (192) stellt die Lymphogranulomatose diejenige Erkrankung des lymphoretikulären Systems dar, in deren Verlauf es am häufigsten zur Manifestation eines Herpes zoster kommt. Dies wird durch folgende Zahlen verdeutlicht: Die Inzidenz eines Herpes zoster beträgt in der Normalbevölkerung 0,22%, bei Hodgkin-Patienten 25%. Die Inzidenz kann sich erhöhen bis auf 64 % durch prädisponierende Faktoren, wie weibliches Geschlecht, Alter zwischen 9 und 3o, Cytostatika und/oder Strahlentherapie mit zusätzlich Splenektomie, lymphozytenarmen Typ. Auch prädistiniert eine Lymphogranulomatose zu einem ungewöhnlichen und ungünstigen Verlauf eines Herpes zoster, ähnliches gilt für die Toxoplasmose.

2.2. Humorale Immunantwort

Für die Beurteilung der humoralen Immunantwort stehen mehrere Parameter zur Verfügung: Der Antikörpergehalt im Serum, die spezifische Antikörperbildung nach Antigenreiz, die Konzentration der verschiedenen Immunglobuline.

2.2.1. Antikörperbildung

2.2.1.1. Natürliche Antikörper

Zu den geläufigsten natürlichen Antikörpern gehören die Isoagglutinine Anti-A und Anti B. Da A-, und B-Substanz in der Natur ubiquitär vorhanden sind, kann man davon ausgehen, daß jeder Mensch damit in Berührung gekommen ist und entsprechend seiner Blutgruppe Anti-A bzw. Anti-B gebildet hat. KELLY (1o4) testete bei 5 Hodgkin-Patienten die Isoagglutinin-Titer und fand sie durchweg normal. BARR (17) bestimmte bei 7 Hodgkin-Patienten die Anti-A-Titer und fand zwischen den Ausgangstitern der Kontrollgruppe (1:16 - 1:256) und der Patienten (1:4 - 1:1ooo) keinen signifikanten Unterschied. Nach Reimmunisierung fand er bei den Patienten einen nur geringfügig gegenüber der Norm verminderten Titeranstieg.
TEITELBAUM (17o) untersuchte die Isoagglutinin-Titer in einem größeren Kollektiv von 2o Hodgkin-Patienten und fand keinerlei Unterschiede zur Norm. Auffällig an den Ergebnissen war, daß die Anti-A-Titer bei den Kontrollpersonen und bei den Hodgkin-Patienten beachtlich höher lagen als die Anti-B-Titer, im Schnitt 1:11,3 für Anti-A im Vergleich zu 1: 1,5 für Anti-B. Es konnte kein Bezug zwischen Isoagglutinin-Titern und Therapie, Aktivität der Lymphogranulomatose, Gammaglobulin-Konzentration hergestellt werden.

FAIRLEY (57) untersuchte bei 47 Hodgkin-Patienten Anti-B und bei 35 Hodgkin-Patienten Anti-A. Die Anti-B-Titer waren gegenüber der Kontrollgruppe leicht erniedrigt, die Anti-A-Titer waren bei Patienten und bei Normalpersonen gleich. Nach Reimmunisierung war der Anti-B-Titeranstieg bei Patienten und Kontrollpersonen gleich, die Anti-A-Titer stiegen bei den Patienten etwas geringer an als bei den Kontrollpersonen.

PATAKFALVI (136) fand heraus, daß bei einer Krankheitsdauer bis zu 5 Jahren die Anti-A- bzw. Anti-B-Titer der Hodgkin-Patienten identisch waren mit denen der Kontrollpersonen. Lediglich Patienten im Terminalstadium mit fulminant progredientem Verlauf zeigten erniedrigte Titer auf. Bei den Patienten mit einer Krankheitsdauer zwischen 5 und 15 Jahren zeigten sich jedoch erhebliche Unterschiede in den Titerhöhen: Anti-A- bzw. Anti-B-Konzentrationen waren bei diesen Patienten im Vergleich zu Gesunden signifikant erniedrigt. Bei einzelnen Patienten im Endstadium waren überhaupt keine Antikörper mehr nachweisbar.

Einige Autoren bestimmten die alpha- und beta-Hämolysine. BARR (17) fand bei keinem der 7 Hodgkin-Patienten und bei 1 der 9 Kontrollpersonen einen meßbaren Ausgangstiter von alpha-Hämolysin. Nach Immunisierung zeigten alle Kontrollpersonen und 3 der 7 Patienten einen adäquaten Titeranstieg.

In den Untersuchungen von FAIRLEY (57) wies keiner von 11 Hodgkin-Patienten und 1 von 2o Kontrollpersonen einen meßbaren Ausgangstiter von alpha-Hämolysin auf. Nach antigenem Stimulus bildeten 64 % (7/11) der Hodgkin-Patienten und 95 % (19/2o) der Kontrollpersonen alpha-Hämolysin. Weder Patienten noch Kontrollpersonen hatten einen meßbaren beta-Hämolysin-Ausgangstiter. Nach Stimulierung bildeten 59 % der Patienten (1o/17) und 74 % (26/35) der Kontrolle beta-Hämolysin.

Zwischen der Bildung von alpha- bzw. beta-Hämolysin und Anti-A- bzw. Anti-B-Titeranstieg besteht eine direkte Korrelation.
Die vorliegenden Ergebnisse zusammengefaßt, unterscheiden sich die Konzentrationen der natürlichen Antikörper im Serum der Hodgkin-Patienten nicht von denen Gesunder. Lediglich im Endstadium scheint es zu einer Konzentrationserniedrigung zu kommen.

2.2.1.2. Antikörper-Titer nach üblichen Infektionen

Als guter Maßstab eignen sich die Bestimmungen des Antistreptolysin-Titers und des Staphylokokken-Antitoxins. Generell steigen die Titer zwischen dem 2. Lebensjahr und dem frühen Erwachsenenalter, was dem kumulativen Effekt von Infektionen mit Staphylokokken und Streptokokken zuzuschreiben ist. Die relativ geringen Titerschwankungen lassen vermuten, daß Verlust und Abbau fortwährend ersetzt werden.
In den Untersuchungen von HARTL (84) lag der Antistreptolysin-Titer von 18 Hodgkin-Patienten im Normbereich, von 9 Patienten darunter. 3 dieser Patienten waren hypogammaglobulinämisch und in sehr schlechtem Allgemeinzustand.
GREENWOOD (75) bestimmte u.a. bei 19 Patienten mit Morbus Hodgkin, Lymphosarkom und Multiplem Myelom das Staphylokokken-alpha-Antihämolysin und fand keinen signifikanten Unterschied zur Kontrolle.
PATAKFALVI (136) hat bei 35 Hodgkin-Patienten, die je nach ihrer Krankheitsdauer von 0 - 5 Jahren und 5 - 15 Jahren in zwei Gruppen unterteilt waren, das Staphylokokken-alpha-Antitoxin, Antikörpertiter gegen Salmonella typhimurium, Shigella flexneri u.sonnei und E.coli bestimmt. Die Titer der Patienten in der ersten Gruppe waren normal oder leicht erhöht, in der zweiten Gruppe dagegen

signifikant erniedrigt.
All diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Fähigkeit zur humoralen Immunantwort lange Zeit im Verlauf der Lymphogranulomatose nicht wesentlich beeinträchtigt ist.

2.2.1.3. Antikörperbildung nach Antigenreiz

Zur Stimulierung werden die verschiedensten Antigene verwendet: Typhoid-paratyphoid-Vaccine, Pneumokokkus-Kapsel- Polysaccharide, Brucella-Endotoxin und Influenza-Impfstoffe, um nur einige zu nennen. Die Untersuchungsergebnisse bei Hodgkin-Patienten fielen nicht einheitlich aus.
HOFFMANN u. ROTTINO (92) impften 21 z.T. noch nicht therapierte Hodgkin-Patienten mit Thyphoid-paratyphoid-Vaccine: 86 % der Patienten und 8o% der Kontrollpersonen antworteten mit Titern von 1:32o und mehr auf die H-Antigene (Proteine) und 8o% der Patienten und 83 % der Kontrollpersonen mit Titern von 1:8o und mehr auf die O-Antigene.
Eine ähnlich gute Antikörperbildung erhielt KELLY (1o4), der bei 7 Hodgkin-Patienten eine Typhoid-paratyphoid-Impfung durchführte. Weder Krankheitsdauer noch Stadium beeinflußten die Antikörperbildung. 5 der Patienten konnten die Titer nicht länger als 2 - 3 Monate aufrechterhalten. Sie alle befanden sich in einem weit fortgeschrittenen Stadium und starben innerhalb der folgenden 8 - 15 Monate.
BROWN (26) impfte 5o unbehandelte Hodgkin-Patienten mit Pasteurella tularensis. Die Titer stiegen bei Patienten wie bei Kontrollpersonen auf durchschnittlich 1 : 256. Nur 3 der Patienten wiesen Titer unter 1 :32 auf. Die bei 94 % der Patienten normale Antikörperbildung stand nicht in Korrelation mit klinischem Stadium,

histologischem Typ, peripherer Lymphozytenzahl, Lymphozyten-Transformationsrate, oder positiver Hautreaktion.
SCHIER (168) verglich bei 12 Hodgkin-Patienten und 14 Normalpersonen die Antikörperbildung nach Gabe von Mumps-Vaccine und fand keinerlei Unterschied innerhalb der beiden Gruppen.
GELLER (65) testete 11 Hodgkin-Patienten und 16 Kontrollpersonen mit Pneumokokken-Kapsel-Polysaccharid Typ I. 5 der Patienten befanden sich in Remission, die übrigen 6 Patienten wurden wegen eines Rezidivs chemotherapeutisch behandelt. In beiden Gruppen antwortete jeweils nur 1 Patient auf die Impfung (2o% bzw. 16%), die Kontrollpersonen zu 62 %. Die Ergebnisse hatten keinen Bezug zu Initialtiter, Krankheitsdauer, Stadium oder Aktivität der Lymphogranulomatose.
LARSON (112) fand bei 3 Hodgkin-Patienten gegen Typ I und II eine normale oder erniedrigte Antikörperbildung.
AISENBERG (2) erzielte bei 13 von 19 Hodgkin-Patienten (68%) eine ausgezeichnete Antikörperbildung gegen Typ II und VII, 2 Patienten bildeten wenigstens gegen einen der beiden Typen Antikörper, 4 Patienten bildeten überhaupt keine Antikörper. Diese 4 Patienten und 1 Patient aus der zweiten Gruppe starben innerhalb der nächsten 18 Monate, so daß die ungenügende oder fehlende Antikörperbildung einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium anzulasten ist. 1o der Patienten konnten wiederum ihre Antikörperspiegel nicht so lange aufrechterhalten wie die Kontrolle.
Da im Serum von Nicht-Geimpften normalerweise kein Tetanus-Antitoxoid zirkuliert, kann zwischen primärer und sekundärer Immunantwort unterschieden werden (75).
BARR (17) fand bei der Hälfte der Patienten, die offensichtlich noch nicht immunisiert waren, keine Antikörperbildung. Die 5 immunisierten Patienten zeigten in ihrem Titeranstieg keinen Unterschied zur Norm.

Um sicher einen früheren Kontakt und dadurch stattgehabte Immunisierung auszuschließen, verwendete KRULL (108) ein für Menschen apathogenes Antigen und konnte so die primäre Immunantwort bei Hodgkin-Patienten prüfen. Nach seinen Befunden ist die Antikörperbildung in der frühen Phase der Immunantwort, in der hauptsächlich Antikörper vom IgM-Typ gebildet werden, deutlich vermindert.
HEATH (85) fand bei Hodgkin-Patienten nach einer Impfung mit Influenza A- und B-Vaccine einen 1,1-1,8-fachen Titeranstieg gegenüber einem 2,1 - 4,4-fachen der Kontrolle.
In einer Arbeit von HARTL (84) wurden die Titer von 17 Hodgkin-Patienten nach Impfung mit Influenza A-Vaccine und von 16 Patienten mit Influenza B-Vaccine untersucht. 13 Patienten der ersten Gruppe und 12 Patienten der zweiten Gruppe bildeten keine Antikörper. 5 dieser Patienten befanden sich in einem fortgeschrittenen Stadium.
SYBESMA (162) wollte den Nutzen einer Grippeschutzimpfung bei Hodgkin-Patienten überprüfen und bestimmte zu diesem Zwecke die Titer nach Impfung mit Influenza-A-Vaccine. Bei vorhandenem Antikörpertiter zeigten 4 der 29 Hodgkin-Patienten keinen 4-fachen Titeranstieg, dagegen jeder der Kontrollgruppe. Das Ergebnis ist signifikant. Es korreliert weder mit Krankheitsdauer noch mit Stadium. Wurden während der Immunisierungsperiode Strahlen angewendet, so war die Antikörperbildung vermindert, nicht jedoch wenn mit Zytostatika, Corticosteroiden bzw. einer Kombination aus beidem therapiert wurde.
Nach subcutaner Impfung mit Brucella-Endotoxin fand LIBANSKY (117) bei vorhandenem Ausgangstiter den Anstieg bei den Hodgkin-Patienten nicht signifikant verschieden von dem der Normalpersonen.

Patienten in späteren Stadien neigten zu geringeren Titeranstiegen.
Ein ähnliches Ergebnis erzielt HARTL (84). 19 Hodgkin-Patienten wurden mit Brucella-Endotoxin geimpft. 11 der 19 Patienten zeigten z.T. recht kräftige Titeranstiege. Von den 8 Patienten, die keine Antikörper bilden konnten, befanden sich 5 im Spätstadium und 3 Patienten hatten eine Hypogammaglobulinämie. Auffällig war, daß bei 6 Patienten die Titer nach 6 Wochen wieder auf niedrige Werte gesunken waren, nicht jedoch bei den Kontrollpersonen.
Einen interessanten Beitrag zur Frage der Antikörperbildung im Vorstadium einer Lymphogranulomatose kann JONES (99) beisteuern. Im Rahmen einer Studie über Antikörperbildung gegen Bakteriophagen fiel ein Mann auf, dessen primäre Antikörperbildung wesentlich geringer ausfiel als die aller anderen Probanden. Auch bei der Reimmunisierung 6 Wochen später lagen seine Antikörperkonzentrationen um den Faktor 1o niedriger. Die Antikörper gegen Masern-Virus, die bei ihm in den letzten Jahren mehrmals gemessen worden waren, zeigten jedesmal normale Konzentrationen. Kurze Zeit nach der Bakteriophagen -Test-Reihe wurde bei diesem Probanden eine Lymphogranulomatose vom nodulär-sklerosierenden Typ, Stadium IA diagnostiziert. Deutlich wird in diesem Fall die insuffiziente, primäre Antikörperbildung, wenn eine Lymphogranulomatose besteht, und die intakte Antikörperbildung, wenn der Erstkontakt mit dem Antigen vor Ausbruch einer Lymphogranulomatose stattgefunden hat.
Angesichts der Ergebnisse scheint die Antikörperbildung auf einen spezifischen Reiz hin in befriedigendem Maße intakt zu sein bis zu späteren Stadien. Es besteht allenfalls ein Unvermögen, die Titerhöhe über einen

längeren Zeitraum hin aufrecht zu erhalten.
Die Antikörperbildung scheint jedoch empfindlich beeinträchtigt zu sein, wenn der Erstkontakt nach Ausbruch der Lymphogranulomatose stattfindet.
Nach MILLER (124) nimmt die Lymphogranulomatose hinsichtlich ihrer Antikörperbildung eine Mittelstellung ein zwischen den lymphoproliferativen Erkrankungen als schlechteste Antikörperbildner und den myeloproliferativen Erkrankungen als die besten Antikörperbildner.

2.2.2. Immunglobuline

2.2.2.1. Veränderungen der elektrophoretischen Gammaglobulin-Fraktion

Eine Hypogammaglobulinämie ist bei Hodgkin-Patienten, die Spätphase ihrer Erkrankung ausgenommen, im allgemeinen selten anzutreffen. Bei zwei Fällen von Lymphogranulomatose und Hypogammaglobulinämie mit konsekutiver Ausbildung eines Antikörpermangelsyndroms fand HOFFBRAND (9o) eine genetische Globulinsynthesestörung. Der Autor empfiehlt daher, eine Familienstudie durchzuführen, wenn bei einer Lymphogranulomatose eine Hypogammaglobulinämie vorhanden ist, die weder durch ein fortgeschrittenes Stadium noch durch Therapie bedingt ist.
CLAMANN (33) findet unter 675 Patienten, bei denen Immunglobulinbestimmungen durchgeführt wurden, 125 Patienten (19%) mit einer Hypogammaglobulinämie.
Er differenzierte zwischen Patienten mit congenitaler Hypogammaglobulinämie (7 Patienten) und erworbener Hypogammaglobulinämie (118 Patienten). In letzterer Gruppe befanden sich u.a. Patienten mit einer malignen Erkrankung des RES (39 %), mit Bindegewebserkrankungen

(11%), mit Proteinverlust-Syndrom (8%), mit chronischer Urämie (16%). 4 Patienten aus dieser Gruppe hatten eine Lymphogranulomatose.
Lt. ULTMAN (175) kann allerdings bei Patienten mit einer Lymphogranulomatose im Spätstadium in ca. 5o% der Fälle eine Hypogammaglobulinämie nachgewiesen werden. Man schreibt dies dem Ersatz des normalen lymphatischen Gewebes durch Tumorgewebe und Therapieauswirkungen zu.
Neben normalen Gammaglobulin-Konzentrationen weisen Hodgkin-Patienten in 4o% der Fälle erhöhte Gammaglobuline auf (175).
MILLER (124) fand bei 44 der 69 Hodgkin-Patienten (64%) normale Gammaglobulin-Konzentrationen, bei 23 der 69 Patienten (33%) erhöhte und bei 2 Patienten (3%) erniedrigte Konzentrationen.
Nach Untersuchungen von ARENDS (19) waren bei 1o Hodgkin-Patienten die Gammaglobuline vermehrt, bei den übrigen Patienten normal.
Die Genese der Hypergammaglobulinämie ist nicht geklärt. In Verbindung damit gebracht werden das gehäufte Auftreten von Autoimmunerkrankungen, die hypothetische, virale Genese der Lymphogranulomatose, chronische Infektionen während der Erkrankung (91, 113, 164).

2.2.2.2. Veränderungen der Serumproteine

Bei der elektrophoretischen Differenzierung des Serums von Hodgkin-Patienten ergeben sich keine systematischen Veränderungen, gleichwohl treten regelmäßig Abweichungen des Eiweißbildes auf (13,76, 17o).
Die meisten Patienten zeigen eine Hypalbuminämie trotz guten Ernährungszustandes, ohne Leberbefall oder Verlust durch die Niere. Radiojoduntersuchungen ergaben als Hauptfaktor dieser Hypalbuminämie

eine verminderte Synthese in der Leber (76, 88, 98, 17o, 175, 176).
Signifikant häufig tritt eine Hypalbuminämie während eines Rezidivs auf (76).
Da zwischen Albumin und Globulinen ein einseitig-inverser Regulationsmechanismus besteht, ist die Hypalbuminämie als Folge der bei der Lymphogranulomatose häufig anzutreffenden Hypergammaglobulinämie anzusehen (siehe Kap. 2.2.2.1.). Somit ist die Hypalbuminämie im allgemeinen regulativ bedingt (FATEH, 56).
Sehr oft werden die $alpha_2$-Globuline und beta-Globuline-, seltener die $alpha_1$-Globuline erhöht gefunden (76, 88, 98, 17o). Die Zunahme des $alpha_2$-Globulins resultiert hauptsächlich aus einer Zunahme des Haptoglobins und Coeruloplasmins (176). Dies kann als unspezifische Antwort auf eine Systemerkrankung gewertet werden, $alpha_2$- Globulin, Gammaglobulin-Vermehrung wird generell bei akuten bzw. subakut-chronischen Entzündungen gefunden (FATEH 56).
Sämtliche Akuten-Phasen-Proteine steigen bei Progression der Lymphogranulomatose stark an und fallen während der Remission deutlich ab (FATEH 56).
Das Auftreten einer Paraproteinämie wird bei einer Lymphogranulomatose im Vergleich zu anderen lymphoretikulären Erkrankungen sehr selten beobachtet. Die Häufigkeit wird auf 0,8 % geschätzt (14oa). HEUCHEL (85) fand bei einem Hodgkin-Patienten mit stark erhöhten Gammaglobulinen in der Elektrophorese eine schmale, plasmozytomähnliche Gammazacke. AZAR (15) isolierte bei einem Hodgkin-Patienten ein homogenes Protein mit der Beweglichkeit eines schnellen Gammaglobulins und schreibt diese abnorme Globulin-Komponente der bestehenden Plasmozytose zu.

Bei 4 von 152 Patienten mit einer Lymphogranulomatose entdeckte BORRASCA (24) eine IgG-Paraproteinämie. DECOTEAU (45) stellte im Serum einer Hodgkin-Patientin in fortgeschrittenem Krankheitsstadium eine IgM-Komponente fest. Hierbei soll es sich um ein $F(ab)_{2a}$-Fragment handeln.
Eine IgG-Paraproteinämie beschreibt GEREWITZ (66) bei einem Hodgkin-Patienten.
Über einen interessanten Fall mit Paraproteinämie bei Lymphogranulomatose berichtet WETTER (185). Ein Patient im Stadium IV entwickelt im Verlauf von 4 Monaten eine ausgeprägte IgM-Paraproteinämie, die dann von einer IgG-Paraproteinämie abgelöst wird. Nach Meinung des Autors werden hier Verhältnisse imitiert, wie sie bei einer primären Immunantwort angetroffen werden.
In einem weiteren Fall von Doppel-Paraproteinämie weisen dieselben Autoren im Serum und am Paraprotein selbst eine starke Lymphotoxizität nach.
CHISESI (32) isolierte aus Serum und Urin einer 75-jährigen Hodgkin-Patientin zweierlei M-Komponenten. Sie wurden als IgM-Komponenten vom unterschiedlichen light-chain-Typ identifiziert.
Als auslösende Faktoren einer Gammopathie werden u.a. ein antigener Stimulus vermutet, z.B. infolge einer Begleitinfektion, oder aggressive Therapie. Da eine Gammopathie jedoch auch ohne diese Konditionen vorhanden sein kann, bringt man sie auch mit dem zellulären Immundefekt in Zusammenhang (Übersicht 14o a).
KREISLER (1o6) fand bei 5 von 8 Patienten mit einer Lymphogranulomatose im Serum Kälte-Lymphotoxine. Diese Toxine werden ansonsten bei Allergien (17%), Tuberkulose, infektiöser Hepatitis, E.coli-Infektionen, Toxoplasmose, Autoimmunerkrankungen, aber auch im Serum von gesunden Personen gefunden. Die Kälte-

Lymphotoxine scheinen bei Immunisierungsvorgängen aufzutreten. Ob es sich dabei um ein Nebenprodukt handelt, oder ob es während eines feed back-mechanismus entsteht, wird diskutiert. Bei Rattenversuchen zeigte sich, daß thermolabile Antikörper gegen 19S- und 7S-Antikörper des menschlichen Serums reagieren.

Das Komplement c'3, ist bei den meisten Hodgkin-Patienten signifikant gegenüber der Norm erhöht (164). Da es ebenso bei Karzinomen in erhöhter Konzentration gefunden wird, dürfte die Konzentrationserhöhung bei Hodgkin-Patienten eine unspezifische Reaktion darstellen. Da die meisten Akuten-Phasen-Proteine einschließlich c'3, eine Proteasen-Hemmwirkung haben, ist ihre Vermehrung als Schutzfunktion gegenüber der destruktiven Wirkung von Stubstanzen mit proteolytischer Aktivität aufzufassen, die infolge Tumorbefalls von Zellen frei werden (FATEH 56).
Die Veränderungen im Serumeiweißbild bei der Lymphogranulomatose lassen prognostische Rückschlüsse zu (GROSS, 76). Ein normales oder nur leicht verändertes Bild findet sich im Latenzstadium, in A-Stadien, während einer Remission, und spricht somit für eine günstige Prognose mit langer Verlaufsdauer. Ausgeprägte Dysproteinämien mit einer Vermehrung aller Fraktionen auf Kosten der Albumin-Fraktion- besonders alpha$_2$- und beta-Globulin-Vermehrung oder alpha-Globulin-Vermehrung allein - werden bei einem Rezidiv angetroffen und deuten einen prognostisch ungünstigen Verlauf an.

Tab. 4: Ergebnisse verschiedener Autoren über die IgG-Bestimmung bei Hodgkin-Patienten

Autor	n*	o TH	m CT	Th St	I A	I B	II A	II B	III A	III B	IV A	IV B	L R	MZ	NS	L A	0–5 J.	5 J.
SAILER (15o)	68	–	–	↓	–	–	–	–	–	–	–	–	–					(↓)
PATAKFALVI (135)	9																(↑)	↓
STEFANITS (158)	73	(↑)	(↓)	↓														
AMLOT (11a)	1o5	↑	↓	(↓)	–		↑		↑		–		–	–	↑	–		
WEITZMANN (184)	44	–	–	–														
HANCOCK (79)	85	–	(↓)	–														
BORRASCA (24)	1o5				–		–		–	(↓)	(↓)	(↓)						
RUBINSTEIN (148)	51				–		–		–		–							

* Zeichenerklärung siehe Legende

2.2.2.3. Veränderungen der einzelnen Immunglobuline

2.2.2.3.1. IgG

Die meisten Autoren finden bei Hodgkin-Patienten normale oder leicht erhöhte IgG-Konzentrationen. McKELVY (122) wies bei 11 Hodgkin-Patienten eine 2o%ige IgG-Erhöhung nach. Der IgG-Mittelwert der Patienten lag bei 1488 mg/dl, der der Kontrollpersonen bei 124o mg/dl.
GOLDMANN (69) erhielt für 5o Patienten normale oder leicht erhöhte IgG-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe.
Mit 1149 mg/dl. ± 4o6 liegt die mittlere IgG-Konzentration der 3o von SCHEURLEN (164) untersuchten Hodgkin-Patienten leicht über der mittleren IgG-Konzentration des normalen Kollektivs (1o35 mg/dl. ± 195).
MADALINSKI (12o) stellt bei seinen Hodgkin-Patienten normale oder erhöhte IgG-Spiegel fest. Für ein Gesamtkollektiv von 4o Hodgkin-Patienten (11 Kinder, 29 Erwachsene) errechnete er eine mittlere IgG-Konzentration von 2o4o mg/dl ± 1o2o. Sie war jedoch nicht signifikant verschieden von der Kontrollgruppe (152o mg/dl ± 28o).
BORRASCA (24) findet die IgG-Konzentrationen seiner Hodgkin-Patienten nicht wesentlich verändert gegenüber der Norm. Prinzipiell zeigt jedoch das IgG die Tendenz, im Stadium der Aktivität zuzunehmen.
Auch SAILER (15o) kann in seinen Untersuchungen keine ausgeprägten Veränderungen der IgG-Konzentrationen feststellen, weder innerhalb der einzelnen Stadien, noch jeweils gegenüber der Norm.
Nach PATAKFALVI'S(135) Ergebnissen hatten Hodgkin-Patienten mit einer Krankheitsdauer weniger als 5 Jahre eine deutliche IgG-Konzentrationserhöhung

($\bar{x}$ 1935 mg/dl, Normalwert $\bar{x}$ 157o mg/dl). Patienten mit längerer Krankheitsdauer hatten eine signifikant verminderte mittlere IgG-Konzentration von 85o mg/dl ± 153.

Die mittleren IgG-Konzentrationen von 29 Hodgkin-Patienten, die von SYBESMA (162) untersucht wurden, unterschieden sich nicht von denen der Kontrollgruppe. 116 U/ml (36 - 176) der Männer und 135 U/ml (83 - 175) der Frauen gegenüber 116 U/ml (87 - 194) bzw. 129 U/ml (1o3 - 156) der Kontrollgruppe.

Nur 2 von 12 Hodgkin-Patienten aus GAJL-PECZALSKA's (62) Krankengut wiesen eine ausgeprägte IgG-Erhöhung auf (4o2o bzw. 246o mg/dl). Die übrigen Hodgkin-Patienten zeigten Werte zwischen 52o - 18oo mg/dl.

In den Untersuchungen von SRICHAIKUL (157) unterschieden sich die IgG-Mittelwerte von 13 Patienten nicht signifikant von der Norm.

Auch WALDMANN (181) fand bei 19 Hodgkin-Patienten eine normale mittlere IgG-Konzentration von 125o mg/dl (94o - 166o) gegenüber 118o mg/dl (95o - 14oo) der Kontrollgruppe.

REHN (142) untersuchte bei verschiedenen hämatologischen Systemerkrankungen die Immunglobulin-Spiegel. Die Gruppe der Hodgkin-Patienten wies eine geringe Erhöhung des IgG auf im Gegensatz zu den chronischen Lymphadenosen.

WAGENER (18o) erhielt bei 4o von 51 unbehandelten Hodgkin-Patienten normale IgG-Spiegel, die übrigen 11 hatten erhöhte Spiegel. Die mittlere IgG-Konzentration der Patienten lag mit 14oo mg/dl ± 38o gegenüber normal 111o mg/dl ± 26o signifikant höher. Patienten mit Allgemeinsymptomen hatten höhere Werte, wenn auch die Zahl der Patienten für eine statistische Signifikanz zu gering war.

AMLOT's (11a) IgG-Mittelwert von 142 Hodgkin-Patienten lag signifikant über dem der Kontrollgruppe. Es zeigt sich, daß die IgG-Konzentration bei unbehandelten Patienten erst mit Generalisation der Lymphogranulomatose (Stadium IV) abfällt. Innerhalb der einzelnen histologischen Typen hatten Patienten mit nodulärer Sklerose erhöhte IgG-Spiegel im Vergleich zur Kontrolle. Die mittlere Konzentration bei 51 Hodgkin-Patienten, die RUBINSTEIN (148) errechnete, unterschied sich für die einzelnen Stadien nicht von der Kontrollgruppe.

Über eine IgG-Verminderung wird seltener berichtet. Nach Untersuchungen von BORRASCA (24) nehmen die IgG-Konzentrationen mit fortschreitender Ausbreitung der Lymphogranulomatose ab.
SAILER (15o) errechnet für Patienten mit einer Krankheitsdauer länger als 5 Jahre einen deutlich niedrigeren Mittelwert für das IgG als für Patienten mit einer kürzeren Krankheitsgeschichte.
Während in den Untersuchungen von PATAKFALVI (135) die IgG-Konzentrationen bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer unter 5 Jahren sogar mäßig erhöht sind, liegen sie bei Patienten mit 5-jähriger Krankheitsdauer und mehr signifikant unter den IgG-Konzentrationen der Kontrollpersonen.
SYBESMA (162) untersucht die Antikörperbildung bei Hodgkin-Patienten nach einer Grippeimpfung und findet bei 6 Patienten, die keine adäquate Antikörperbildung aufweisen, eine niedrigere mittlere IgG-Konzentration im Vergleich zu den Patienten mit guter Antikörperbildung. Es ergibt sich keine signifikante Relation zu klinischem Stadium oder histologischem Typ.

LONGMIRE (118) untersuchte im Hinblick auf die klinisch und experimentell beobachtete erhöhte lymphoide Reaktivität bei Hodgkin-Patienten die IgG-Produktion

von Milzzellen, um Auskunft über die B-Lymohozyten-Reaktivität bei Hodgkin-Patienten zu erhalten. Er fand bei 2o der 22 Hodgkin-Patienten, je nach Ausmaß des Tumorbefalles, eine erhöhte IgG-Produktion. Nicht befallene Milzen produzierten im Mittel 325o ng IgG/2o x $1o^6$, leicht befallene Milzen 2375, schwer befallene Milzen 33o gegenüber 53o der Kontrollgruppe. Auf einen antigenen Stimulus reagierten 8 der 1o Kontrollmilzen, 1o der 11 nicht befallenen Milzen, 5 der 6 leicht befallenen Milzen und keine der 5 schwer befallenen Milzen. Diese in vitro-Ergebnisse stimmen mit der Tatsache überein, daß Hodgkin-Patienten bis ins Spätstadium zur sekundären Immunantwort fähig sind.
Die ohne antigenen Stimulus signifikant erhöhte IgG-Produktion der nicht oder nur leicht befallenen Hodgkin-Milzen entspricht Werten, wie sie bei Autoimmunerkrankungen oder nach sekundärer Immunantwort gefunden werden. Der Autor sieht daher in der erhöhten IgG-Produktion eine Immunantwort der Hodgkin-Milz auf einen derzeit unbekannten antigenen Stimulus. Auch die Beobachtung, daß das von den Hodgkin-Milzen im Übermaß gebildete IgG in hohem Maß an homologe Lymphozyten gebunden wird, deutet darauf hin.

Nach den vorliegenden Untersuchungen wird man bei Hodgkin-Patienten im allgemeinen eine normale oder erhöhte IgG-Fraktion vorfinden. Bei Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, bei Patienten mit lymphozytenarmem Typ und nach Strahlen-, oder zytostatischer Therapie, wie in Kap. 2.2.4. noch ausgeführt wird, ist eher eine erniedrigte IgG-Konzentration zu erwarten.
Die normale oder erhöhte IgG-Konzentration stimmt

überein mit der Fähigkeit der Hodgkin-Patienten, eine normale sekundäre Immunantwort zu bilden. Die IgG-Erhöhung ist bei den Hodgkin-Patienten polyclonal (12o). Sie könnte eine Antwort auf einen antigenen Stimulus darstellen oder durch eine Begleitinfektion bedingt sein, sie könnte aber auch mit dem bisher hypothetischen ätiologischen Agens in Zusammenhang stehen.
Die IgG-Verminderung ist in der Hauptsache einem weit fortgeschrittenen Krankheitsprozess zuzuschreiben. Da die Immunglobuline G die größte Fraktion innerhalb der Immunglobuline stellen, ist bei einer erniedrigten IgG-Konzentration bei unbehandelten Patienten im Frühstadium auch einmal an eine genetische Ursache zu denken.

Tab. 5: Ergebnisse verschiedener Autoren über die IgA-Bestimmungen bei Hodgkin-Patienten

Autor	n*	o Th	m CT	Th St	I A	I B	II A	II B	III A	III B	IV A	IV B	LR	MZ	NS	LA	0-5 J.	5 J.
SAILER (15o)	68		(↓)	↓	-	-	-	-	-	-	-	-					(↑)	(↓)
PATAKVALVI (135)	9		-	-													-	↓
STEFANITS (158)	73	↑	(↓)	(↓)														
AMLOT (11a)	1o5	(↑)	↓	(↓)	-		↑		↑		-		-	-	↑	-		
WEITZMANN (184)	44	-	(↓)															
HANCOCK (79)	85	-	↓	↓														
BORRASCA (24)	1o5	-	-		-		-		-	(↓)	(↓)	(↓)						
RUBINSTEIN (148)	51				-		-		-		-							

* Zeichenerklärung siehe Legende

2.2.2.3.2. IgA

Die Angaben über die Veränderungen der IgA-Konzentration bei Patienten mit Lymphogranulomatose sind in der Literatur sehr unterschiedlich. Es wird über normale (4o, 142, 148, 157, 162,164) als auch erhöhte (24, 124, 158, 18o, 181) und sogar erniedrigte (24, 69, 12o, 122, 147) IgA-Konzentrationen berichtet.

SRICHAIKUL (157) fand bei 18 von 2o unbehandelten Hodgkin-Patienten die IgA-Konzentration innerhalb des Normbereichs und nur zweimal erhöht. REHN (142) errechnete für 1oo Normalpersonen und 17 Hodgkin-Patienten gleiche Mittelwerte um 25o mg/dl, ebenso SYBESMA (162). Männliche Hodgkin-Patienten hatten eine durchschnittliche IgA-Konzentration von 11o U/ml im Vergleich zu 111 U/ml bei männlichen Kontrollpersonen, Hodgkin-Patientinnen eine von 112 U/ml im Vergleich zu 115 U/ml der weiblichen Kontrollpersonen.
Auch nach SCHEURLEN's (164) Untersuchungen unterscheiden sich die IgA-Werte bei 3o Hodgkin-Patienten nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe (225 mg/dl ± 125 zu 2o5 mg/dl ± 57).
RUBINSTEIN (148) bestimmte für 51 Hodgkin-Patienten eine mittlere IgA-Konzentration von 253 mg/dl (11o - 47o) gegenüber 6o - 26o mg/dl der Kontrollgruppe. Es zeigte sich keine Korrelation zu Stadium oder Strahlen-Therapie.
Schließlich findet auch CORTE (4o) bei 21 Patienten keine auffällig veränderten IgA-Konzentrationen.

Über eine verminderte IgA-Konzentration berichten folgende Autoren:

McKELVEY (122) stellt bei Hodgkin-Patienten ein um 22% vermindertes IgA fest, GOLDMANN (69) bei 14 der 36 Patienten einen deutlich verminderten IgA-Spiegel unter 125 mg/dl. Nur 6 Patienten wiesen deutlich erhöhte IgA-Spiegel über 600 mg/dl auf.
Nach BORRASCA's (24) Untersuchung tendiert das IgA generell zu einer Verminderung.
PATAKFALVI (135) erhält für Patienten mit einer Erkrankungsdauer zwischen 5 und 15 Jahren eine signifikant verminderte IgA-Konzentration ($\bar{x}$ 123 mg/dl $\pm$ 47 gegenüber normal 220 mg/dl $\pm$ 12).
Auch SAILER (150) findet bei Patienten mit einer länger als 5 Jahre bestehenden Lymphogranulomatose erniedrigte IgA-Mittelwerte.
MADALINSKI (120) weist bei 33 von 40 Hodgkin-Patienten (11 Kinder, 29 Erwachsene) IgA-Spiegel unterhalb des Normbereichs nach. Er errechnet eine mittlere IgA-Konzentration von 225 mg/dl. Der Normmittelwert wird mit 350 mg/dl angegeben, der im Vergleich zu anderen Autoren hoch liegt. Nach Meinung des Autors könnte diese IgA-Verminderung Ausdruck der herabgesetzten Fähigkeit der Hodgkin-Patienten sein, während der primären Immunantwort ausreichend Antikörper zu bilden, da neben dem IgM auch das IgA an der frühen Phase der primären Immunantwort beteiligt sei.

Über erhöhte IgA-Konzentrationen bei Hodgkin-Patienten berichten u.a. WALDMANN (181) PATAKFALVI (135) WAGENER (180), AMLOT (11a).
Mit 270 mg/dl war der IgA-Mittelwert bei 19 Patienten von WALDMANN (181) gegenüber der Norm

($\bar{x}$: 2oo mg/dl) signifikant erhöht, obwohl 15 der Patienten sich im Stadium III bzw. IV befanden, oder Allgemeinsymptome hatten.
BORRASCA (24) stellt fest, daß vor allem das IgA während eines Krankheitsschubs zur Vermehrung neigt und das soll auch der Fall sein, wenn die Patienten unter zytostatischer Therapie stehen. Für Patienten mit einer Krankheitsdauer unter 5 Jahren ergibt sich nach PATAKFALVI's (135) Untersuchungen eine mäßige IgA-Erhöhung von 298 mg/dl $\pm$ 33 gegenüber 22o mg/dl $\pm$ 12 der Kontrolle.
Nach Untersuchungen von WAGENER (18o) lagen die mittleren IgA-Konzentrationen der unbehandelten Hodgkin-Patienten mit 334 mg/dl signifikant über der der Kontrollgruppe (2o2 mg/dl). 29 Patienten hatten IgA-Konzentrationen innerhalb des Normbereichs, 22 Patienten lagen darüber. Die zum Teil isoliert auftretende IgA-Erhöhung soll mit Schleimhautinfektionen in Zusammenhang stehen.
Auch AMLOT (11a) findet bei 142 Hodgkin-Patienten erhöhte IgA-Spiegel, wenn auch statistisch nicht signifikant.

Die IgA-Konzentrationen weisen nach den Untersuchungsergebnissen der meisten Autoren keine auffälligen Veränderungen auf. Eine erhöhte IgA-Konzentration bei unbehandelten Patienten im Frühstadium könnte auf eine retikulo-endotheliale Hyperreaktivität hindeuten, wird aber auch, da sie zum Teil isoliert auftritt, mit Schleimhautinfektionen in Verbindung gebracht.
Eine verminderte IgA-Konzentration wird gehäuft in späteren Stadien gefunden, vermutlich aufgrund von Therapieeinwirkungen (s.Kap. 2.2.2.4) und Fortschritt der Lymphogranulomatose.

Tab. 6: Ergebnisse verschiedener Autoren über die IgM-Bestimmung bei Hodgkin-Patienten

Autor	n *	o Th	CT	Th St	I A	I B	II A	II B	III A	III B	IV A	IV B	LR	MZ	NS	LA	0–5 J.	5 J.
SAILER (15o)	68	–	↓	↓	–	–	–	–	–	–	–	↓						↓
PATAKFALVI (135)	9		–	–													–	↓
STEFANITS (158)	73	–	↓	↓														
AMLOT (11a)	1o5		↓	↓	–		–		–		↓		–	–	–	–		
WEITZMANN (184)	44	–																
HANCOCK (79)	85	–	↓	↓														
BCRRASCA (24)	1o5				–		–		–	(↓)	(↓)	(↓)						
RUBINSTEIN (148)	51				(↑)		–		–		–							

* Zeichenerklärung siehe Legende

2.2.2.3.3. IgM

Die meisten Autoren finden bei Patienten mit Lymphogranulomatose einen mehr oder weniger erniedrigten IgM-Spiegel.
In REHN's (142) Untersuchungen lag die mittlere IgM-Konzentration der Hodgkin-Patienten deutlich niedriger als die der Kontrollpersonen.
Die IgM-Konzentrationen von 5o Hodgkin-Patienten, die von GOLDMANN (69) bestimmt wurden, lagen generell an der untersten Grenze oder darunter. Bei einem Normalbereich von 5o - 175 mg/dl lagen 24 Patienten darunter, nur 1 Patient hatte ein erhöhtes IgM. Hauptsächlich Patienten im disseminierten Stadium hatten niedrige IgM-Konzentrationen.
In einer Parallelstudie kann gezeigt werden, daß eine IgM-Verminderung bei Hodgkin-Patienten nicht nur häufig vorkommt, sondern auch einem Abfall der anderen Immunglobuline vorausgeht.
Auch in PATAKFALVI's (135) Untersuchungen weisen Patienten mit einer Überlebensdauer von mehr als 5 Jahren erheblich reduzierte IgM-Werte auf. 7o mg/dl $\pm$ 4 im Vergleich zu 193 mg/dl $\pm$ 44 der Kontrollgruppe. Patienten mit einer Krankheitsdauer unter 5 Jahren hatten eine mittlere IgM-Konzentration von 194 mg/dl $\pm$ 25 und unterschieden sich damit nicht von der Kontrollgruppe.
SAILER (15o) erhält ebenfalls im Stadium der Organmanifestation eine signifikante IgM-Verminderung. Für 2o Patienten des Stadiums IVB wurde eine mittlere IgM-Konzentration von 9o mg/dl errechnet.
Auch AMLOT weist im Stadium IV bei Frauen verminderte IgM-Spiegel (14o mg/dl gegenüber normal 155), bei Männern signifikant verminderte IgM-Spiegel

(74 mg/dl zu normal 116) nach (11a).
BORRASCA (24)kann bei 152 Hodgkin-Patienten Veränderungen innerhalb der Immunglobuline zuerst beim IgM feststellen, und zwar generell eine Verminderung.
Ebenso konnte MADALINSKI (12o) eine signifikante IgM-Verminderung nachweisen. 11 Kinder und 29 Erwachsene mit Lymphogranulomatose hatten einen IgM-Spiegel von 133 mg/dl gegenüber normal 24o mg/dl.
In SYBESMA's (162) Untersuchungen lagen die IgM-Spiegel der 6 Patienten, die nicht auf die Grippeimpfung ansprachen, niedriger, jedoch statistisch nicht signifikant.

Einige Autoren geben auch normale oder sogar erhöhte IgM-Spiegel an. McKELVEY (122) ermittelt für die Hodgkin-Patienten normale IgM-Konzentrationen, ebenso AMLOT (11a).
SCHEURLEN (164) mißt 124 mg/dl ± 39 zu normal 128 mg/dl ± 59, WALDMANN (181) 14o mg/dl (63 - 3oo) gegenüber normal 13o mg/dl (78 - 2oo).
Die 9 Patienten des Stadiums I im Krankengut von RUBINSTEIN (148) hatten erhöhte IgM-Konzentrationen, die übrigen 42 Patienten der Stadien II - IV bewegten sich mit ihren IgM-Konzentrationen innerhalb des Normalbereichs.
WAGENER (18o), der wie WALDMANN (181) unbehandelte Patienten untersuchte, findet die IgM-Spiegel der männlichen Patienten normal, die der weiblichen signifikant erhöht. Kein Patient weist einen Wert unterhalb des Normalbereichs auf. Die IgM-Konzentration der Männer beträgt 162 mg/dl ± 1o4, die der Frauen 2o2 mg/dl ± 82, die der männlichen Kontrollpersonen 124 mg/dl ± 44, die der weiblichen 147 mg/dl ± 36. Bemerkenswerterweise haben auch die Frauen der Kontrollgruppe signifikant erhöhte IgM-Titer.

Tab.7: Ergebnisse verschiedener Autoren über die IgD-Bestimmungen bei Hodgkin-Patienten

Autor	n*	G	LR	MZ	NS	LA	>5oJ	<18J	S	oS	mTH CT St	I	II	III	IV
CORTE (39)	1oo	↑	(↕)	(↓)	(↓)	↑↑	↓	↑	↑	-	↓	-	-	-	-
MADALINSKI (12o)	4o	↑													
AMLOT (11a)	1o5	-	-	(↕)	-	↓			-	-	- ↓	-	-	-	↓

* Zeichenerklärung siehe Legende

2.2.2.3.4. IgD

Nach wie vor ist man bei der Frage nach der biologischen Funktion des IgD auf Spekulationen und Vermutungen angewiesen. Weitere Aufklärung erhofft man sich u.a. durch Untersuchungen des IgD bei den verschiedensten Krankheitsbildern. Für die Lymphogranulomatose liegen folgende Ergebnisse vor:
GOLDMANN (69) kann bei 9 von 5o Hodgkin-Patienten normale IgD-Konzentrationen ($\bar{x}$: 8 mg/dl), bei 2 Patienten erhöhte IgD-Konzentrationen ($\bar{x}$: 25 mg/dl) und bei den übrigen 39 Patienten kein IgD nachweisen.
MADALINSKI (12o) findet bei 1o von 23 Hodgkin-Patienten um das zweifache erhöhte IgD-Konzentrationen ($\bar{x}$: 11 mg/dl) gegenüber der Norm ($\bar{x}$: 6 mg/dl). Er betrachtet diese IgD-Erhöhung als Kompensation einer verminderten IgM- und IgA - Synthese, zumal bei den meisten seiner Patienten IgA und IgM vermindert waren.
Gegen diese Annahme sprechen SYBESMA's Untersuchungen (162). Er weist bei 6 Patienten gleichzeitig eine erniedrigte IgM und IgD-Konzentration nach. Die übrigen 23 Patienten hatten normale IgD-Werte.
In neueren Veröffentlichungen wird von z.T. exzessiv erhöhten IgD-Konzentrationen bei Hodgkin-Patienten berichtet.
CORTE (4o) stellt bei 14 von 21 Patienten eine 3-45-fache IgD-Konzentration gegenüber dem Normalkollektiv fest. Um Beziehungen zwischen IgD und Alter, Krankheitsdauer, histologischem Typ, Splenektomie, Geschlecht und Therapie herstellen zu können, untersuchte der gleiche Autor in einer weiteren Arbeit ein größeres Kollektiv von 1oo Hodgkin-Patienten. Die IgD-Konzentrationen liegen bei Patien-

Tab.7: Ergebnisse verschiedener Autoren über die IgD-Bestimmungen bei Hodgkin-Patienten

Autor	n*	G	LR	MZ	NS	LA	>5oJ	<18J	S	oS	mTH CT St	I	II	III	IV
CORTE (39)	1oo	↑	(↓)	(↓)	(↓)	↑↑	↓	↑	↑	-	↓	-	-	-	-
MADALINSKI (12o)	4o	↑													
AMLOT (11a)	1o5	-	-	(↓)	-	↓			-	-	- ↓	-	-	-	↓

* Zeichenerklärung siehe Legende

2.2.2.3.4. IgD

Nach wie vor ist man bei der Frage nach der biologischen Funktion des IgD auf Spekulationen und Vermutungen angewiesen. Weitere Aufklärung erhofft man sich u.a. durch Untersuchungen des IgD bei den verschiedensten Krankheitsbildern. Für die Lymphogranulomatose liegen folgende Ergebnisse vor:
GOLDMANN (69) kann bei 9 von 5o Hodgkin-Patienten normale IgD-Konzentrationen ($\bar{x}$: 8 mg/dl), bei 2 Patienten erhöhte IgD-Konzentrationen ($\bar{x}$: 25 mg/dl) und bei den übrigen 39 Patienten kein IgD nachweisen.
MADALINSKI (12o) findet bei 1o von 23 Hodgkin-Patienten um das zweifache erhöhte IgD-Konzentrationen ($\bar{x}$: 11 mg/dl) gegenüber der Norm ($\bar{x}$: 6 mg/dl). Er betrachtet diese IgD-Erhöhung als Kompensation einer verminderten IgM- und IgA - Synthese, zumal bei den meisten seiner Patienten IgA und IgM vermindert waren.
Gegen diese Annahme sprechen SYBESMA's Untersuchungen (162). Er weist bei 6 Patienten gleichzeitig eine erniedrigte IgM und IgD-Konzentration nach. Die übrigen 23 Patienten hatten normale IgD-Werte.
In neueren Veröffentlichungen wird von z.T. exzessiv erhöhten IgD-Konzentrationen bei Hodgkin-Patienten berichtet.
CORTE (4o) stellt bei 14 von 21 Patienten eine 3-45-fache IgD-Konzentration gegenüber dem Normalkollektiv fest. Um Beziehungen zwischen IgD und Alter, Krankheitsdauer, histologischem Typ, Splenektomie, Geschlecht und Therapie herstellen zu können, untersuchte der gleiche Autor in einer weiteren Arbeit ein größeres Kollektiv von 1oo Hodgkin-Patienten. Die IgD-Konzentrationen liegen bei Patien-

ten über 5o Jahren niedriger als bei Patienten unter 18 Jahren. Dies ist jedoch auch in der Normalbevölkerung festzustellen. Durch die Therapie kommt es nur kurzfristig zu einer IgD-Konzentrationsminderung.
Auch AMLOT (11a) stellt fest, daß die IgD-Konzentration nach Chemotherapie abfällt, nach Strahlentherapie sogar signifikant.
Das interessanteste Ergebnis von CORTE's (4o) Untersuchung ist die Beziehung zwischen IgD-Konzentration und histologischem Typ. 8o% der Patienten mit lymphozyten-armem Typ hatten sehr hohe IgD-Konzentrationen, Patienten mit dem prognostisch günstigeren lymphozyten-reichem Typ hingegen durchwegs niedrige IgD-Konzentrationen. Dieses Verhalten des IgD steht im Gegensatz zu den anderen Immunglobulinen, die beim lymphozyten-armem Typ vermindert gefunden werden (STEIDLE, 152).
Zu einem gegenteiligen Ergebnis kommt AMLOT (11a). Er findet gerade bei den prognostisch ungünstigen histologischen Typen, gemischtzelliger und lymphozyten-armer Typ, niedrigere IgD-Konzentrationen als bei den übrigen. Zu Beginn normale IgD-Spiegel fallen mit Generalisation der Lymphogranulomatose (Stadium IV) ab, was nach Meinung des Autors aufgrund der Lymphozytenverarmung geschieht. Insgesamt ist der IgD-Spiegel bei Hodgkin-Patienten nicht verschieden von dem der Kontrolle.
Nach Splenektomie verhält sich das IgD gegensätzlich zum IgM. Nach CORTE's Untersuchungen (4o) steigt das IgD einige Monate nach Splenektomie deutlich an, bleibt längere Zeit erhöht, und geht erst nach Jahren zurück. Geschlecht, Stadium oder Krankheitsdauer zeigten keinen Einfluß auf die IgD-Konzentration.

Die Ursache dieser häufig beobachteten IgD-Erhöhung bei Hodgkin-Patienten ist unklar. Diskutiert werden genetische Faktoren, chronischer Stimulus durch ein spezifisches tumor-assoziiertes oder virales Antigen. Die kürzliche Entdeckung von Suppressor-T-Zellen bei der Lymphogranulomatose führte zu der Hypothese, daß die IgD-Konzentration in irgendeinem Zusammenhang mit zellulärer Immunität und Zahl und Funktion von Suppressor-T-Zellen steht. Erhöhte IgD-Konzentrationen werden auch bei Patienten mit Tbc, Aspergillose, Sarkoidose, Lepra und Ataxia teleangiektatika gefunden. Interessanterweise werden auch für die Genese der erhöhten IgE-Konzentration bei Hodgkin-Patienten ähnliche Spekulationen angestellt. Gleichzeitige Untersuchung beider Immunglobulinklassen bei Hodgkin-Patienten könnten aufschlußreich sein.

Ein interessantes Untersuchungsergebnis über das IgD liegt von FONTAINE (61) vor. Er bestimmte in 21 von einer malignen Erkrankung befallenen Lymphknoten und in 21 gesunden Lymphknoten den Gehalt der verschiedenen Immunglobulin-sezernierenden Plasmazellen. Die IgD-sezernierenden Plasmazellen stellen in den kranken Lymphknoten und vor allem in den Hodgkin-Lymphknoten den größten Anteil, im Gegensatz zu den gesunden Lymphknoten, deren Plasmazellen zum überwiegenden Teil IgG bilden. Die Sternberg-Reed-Zellen tragen ausschließlich IgD an ihrer Oberfläche. Aus der Tatsache, daß IgD häufig bei Erkrankungen zu finden ist, die mit einem immunologischen enhancement-Phänomen vergesellschaftet sind (z.B. in Sarkoidose-Granulomen, in einem gut tolerierten Transplantat, auf der Oberfläche von

Zellen der akuten lymphoblastischer Leukämie, der myeloischen Leukämie und des Lymphosarkoms) und aus der Tatsache, daß das IgD gleiche Eigenschaften wie enhancing-Antikörper bestitzt, zieht der Autor den Schluß, daß das IgD am immunologischen enhancing-Phänomen beteiligt ist. Es zeigt sich eine direkte Korrelation zwischen erhöhtem IgD-Plasmazellengehalt in den Lympknoten und erhöhter IgD-Serum-Konzentration.
Aus weiteren Untersuchungsergebnissen zeichnet sich möglicherweise eine durch das IgD in seiner Rolle als enhancing-Antikörper vermittelte zentrale Blockierung der T-Lympozyten ab. Für eine konkrete Aussage dazu sind jedoch noch weitere Untersuchungen erforderlich, ebenso für die Frage, ob dem IgD im Verlauf der Lympogranulomatose eine prognostische Bedeutung zukommen könnte.
Die zum Teil konträren Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren beruhen u.U. auf unterschiedlichen Bestimmungsmethoden, auf großen Unterschieden der IgD-Spiegel bereits bei Gesunden, auf zu kleiner Fallzahl.

Tab.8: Ergebnisse verschiedener Autoren über die IgE-Bestimmungen bei Hodgkin-Patienten

Autor	n*	G	I	II	III	IV	A	B	LR	MZ	NS	LA	a	n-a	m Th CT St
THOMAS (171)	37	↑	-	↑	(↑)	(↑)									
WALDMANN (181)	19	↑											↑↑	↑	
AMLOT (11)	115	↑					↑		↑	↑	↑	-	↑↑	↑	
RUBINSTEIN (148)	51		-	-	↑	↑									
ROMAGNANI (143)	40			(↑)	(↑)	↑									
AMLOT (11a)	105	↑	-	(↑)	(↑)	↑			↑	↑	↑	-			↓ -

* Zeichenerklärung siehe Legende

2.2.2.3.5. IgE

Seit seiner Entdeckung als fünfte eigenständige Immunglobulinklasse beim Menschen (ISHIZAKA und JOHANNSON) konnten die Kenntnisse über Eigenschaften und Funktion des IgE beachtlich erweitert werden (Übersicht 146, 138).
Im Vergleich zu den anderen Immunglobulinklassen G, A, M, D zeigt das IgE eine wesentlich geringere Bildungsrate und biologische Halbwertzeit, und ist daher in einer um ca. 3 - 5 Zehnerpotenzen geringeren Konzentration im menschlichen Serum vorhanden. IgE findet sich gewebsgebunden an Basophilen und Mastzellen und ist aufgrund dieser Eigenschaft entscheidend an der Überempfindlichkeitsreaktion vom Reagintyp beteiligt. Eine Analyse des zugrunde liegenden Mechanismus ergab, daß die Anaphylaxie ausgelöst wird durch Kontakt eines Allergens mit an die Mastzellen gebundene IgE-Antikörper und nachfolgend Freisetzung von Histamin, Slow-reacting substance of anaphylaxie (SRS-A) und eines eosinophilen-chemotaktischen Faktors. IgE-Plasmazellen befinden sich vor allem in der Schleimhaut und in regionalen Lymphknoten des Respirationstrakts und des Gastrointestinaltrakts (146, 138).
Bei vielen Krankheitsbildern sind die IgE-Konzentrationen bestimmt worden. Erheblich verminderte oder keine IgE-Spiegel finden sich bei Patienten mit angeborener und erworbener Hypogammaglobulinämie, bei der Ataxia teleangiectatica, bei bestimmten Karzinomen, bei typischen B-Zell-Erkrankungen wie chronische lymphatische Leukämie, Plasmozytom. Im Gegensatz dazu sind die IgE-Konzentrationen bei parasitären Erkrankungen, In-

fektiöser Mononukleose, Sarkoidose, allergischen Diathesen, DiGeorge-Syndrom in einem hohen Prozentsatz der Fälle erhöht (171, 138, 11, 146). Bei der Lymphogranulomatose fand man im Gegensatz zu B-Zell-Erkrankungen überwiegend eine IgE-Erhöhung.

Bezüglich der Regulation der IgE-Synthese gibt es überzeugende Hinweise, daß die T-Lymphozyten dabei eine wichtige Rolle spielen. Es konnte im Tierexperiment gezeigt werden, daß durch bestimmte Manipulationen, die die T-Zellfunktionen beeinträchtigen, also Thymektomie, Bestrahlung, Antilymphozytenserum, die IgE-Konzentration im Plasma ansteigt (Übersicht 14o).
Aus diesem Grund ist das Verhalten des IgE bei der Lymphogranulomatose von speziellem Interesse.
THOMAS (171) untersuchte 37 Hodgkin-Patienten und fand signifikant erhöhte IgE-Spiegel von durchschnittlich 15o U/ml. Die Kontrollgruppe hatte eine mittlere IgE-Konzentration von 1o3 U/ml. Bezogen auf Krankheitsstadium und histologischen Typ ergab sich eine signifikante Erhöhung für Stadium II und für die noduläre Sklerose.
Ebenso weisen RUBINSTEIN und Mitarbeiter (148) im Serum eine signifikante IgE-Erhöhung nach. 12 Patienten - 11 davon im Stadium II oder IV - hatten Spiegel über 3oo U/ml. Alle Patienten

mit erhöhtem IgE zeigten deutliche Störungen ihrer zellulären Immunantwort, umgekehrt hatte keiner der übrigen 39 Patienten mit einer positiven Hautreaktion auf PPD, Mumpsantigen, Varidase, Monilia und Trichophyton eine erhöhte IgE-Konzentration.

In der Untersuchung von WALDMANN (181) zeigt die Lymphogranulomatosegruppe, bestehend aus 19 Patienten, hauptsächlich im Stadium III oder IV, eine mittlere IgE-Konzentration von 945 ng/ml (= 393 U/ml), das entspricht einer 9-fachen Erhöhung gegenüber der Kontrolle. Bei keinem Patienten bestand eine parasitäre Erkrankung, ein Ekzem oder Wiskott-Aldrich Syndrom. 6 der Patienten hatten Asthma, Heuschnupfen oder Keuchhusten in der Anamnese. Der IgE-Mittelwert dieser Patienten liegt besonders hoch mit 2900 ng/ml. Die übrigen 14 Patienten, bei denen keine, die IgE-Konzentration erhöhende Erkrankung festzustellen war, hatten immer noch signifikant erhöhte IgE-Konzentrationen von durchschnittlich 755 ng/ml. Die anderen Immunglobulinklassen waren nicht signifikant verändert. Alle Patienten waren wiederum in ihrer zellulären Immunantwort stark eingeschränkt.

ROMAGNANI (143) bestimmte bei 37 unbehandelten Hodgkin-Patienten die IgE-Konzentration. 15 Patienten (40,5 %) zeigten IgE-Spiegel über 100 U/ml, im Vergleich dazu 10,7 % der Kontrollpersonen. 5 von 16 Patienten im Stadium I bis II (31,2%) und 10 von 21 Patienten im Stadium III (47,2%) hatten erhöhte IgE-Konzentrationen.

AMLOT (11) teilte Patienten mit Lymphogranulomatose und anderen Lymphomen und Kontrollpersonen

in Allergiker und Nicht-Allergiker auf und bestimmte jeweils deren IgE-Konzentration. Hohe IgE-Konzentrationen sind bei Hodgkin-Patienten zu finden, nicht jedoch bei den anderen Lymphom-Patienten, auch nicht, wenn diese Patienten eine allergische Diathese hatten. Von den 115 Hodgkin-Patienten waren 12 Allergiker. Die mittlere IgE-Konzentration lag bei Allergikern höher als bei Nicht-Allergikern. Hodgkin-Patienten mit Allergie hatten z.B. einen Mittelwert von 453 U/ml (91 - 2300). Hodgkin-Patienten ohne eine Allergie einen von 55 U/ml (0 - 2000). Allergische Normalpersonen wiesen eine mittlere IgE-Konzentration von 181 U/ml (16 - 3200), nicht allergische eine von 13 U/ml (0 - 150) auf. Auffällig erhöhte IgE-Konzentrationen wurden in Übereinstimmung mit THOMAS (171) bei Patienten mit nodulärer Sklerose gefunden, im Mittel 222 U/ml; sie nahm deutlich zu, wenn Allgemeinsymptome vorhanden waren ($\bar{x}$ 877 U/ml). Patienten mit Mischtyp hatten im Mittel 48 U/ml, mit lymphozytenreichem Typ 38 U/ml und im Gegensatz zu THOMAS (171) mit lymphozytenarmem Typ nur 17 U/ml. Die IgE-Konzentrationen lagen bei Patienten mit einem Pruritus deutlich höher. Die Therapie beeinflußte bei nicht-allergischen Hodgkin-Patienten die IgE-Konzentration. Nach erfolgreichem Ansprechen auf die Therapie fiel das IgE auf normale Werte und stieg nur bei erneutem Krankheitsschub wieder an (Abb. 1); bei den Atopikern unter den Hodgkin-Patienten wirkte sich eine Therapie allenfalls kurzfristig oder geringfügig auf den IgE-Spiegel aus (Abb. 2). Die unterschiedlichen Werte für IgE bei den verschiedenen histologischen Typen, das Absinken des IgE nach Therapie mit Strahlen und Cytostatika,

die durch Zerstörung von Suppressor -T-Zellen eher das Gegenteil bewirken sollten, lassen sich nach Meinung des Autors nicht in Einklang bringen mit der Hypothese, daß die erhöhte IgE-Konzentration bei Hodgkin-Patienten eine Folge ihrer gestörten T-Zellfunktion ist. Nach seinen Vorstellungen könnte die erhöhte IgE-Konzentration eine spezifische, gegen die Lymphogranulomatose gerichtete Immunantwort darstellen, oder eine zugrunde liegende zelluläre Immunantwort mit Nebeneffekt auf die IgE-Produktion. Die zweite Annahme wird gestützt durch Beobachtungen bei Bordatella pertussis. Diese Erreger schwächen die zelluläre Immunantwort und stimulieren gleichzeitig die IgE-Produktion.

Zusammenfassend darf man sagen, daß das IgE bei einem Großteil der Hodgkin-Patienten erhöht ist, auch wenn keine Atopie vorliegt. Es sind weitere Untersuchungen, besonders über das Verhalten des IgE bei Therapie, nötig, um festzustellen, ob anhand der Bestimmung des IgE prognostische Aussagen getroffen werden können.

Tab.9: Ergebnisse verschiedener Autoren über die Immunglobuline bei Hodgkin-Patienten, die mit Strahlen therapiert wurden

Autor	n*	IgG	IgA	IgM	Zeitpunkt der Immunglobulin-bestimmung
STEFANITS (151)	73	↑ ↓ (↓)	↑ ↓ ↑	- ↓ ↓	unbehandelt während Bestrahlung nach Bestrahlung
CHASKES (28a)		↓	↓	(↓)	nach Bestrahlung
GOWLAND (7o)	1	↓	↓	↓	nach Bestrahlung
PATAKFALVI (136)	35	-	- -	-	unmittelbar nach Strahlentherapie 2-3 Monate später
SAILER (150)	18	↓	↓	↓	nach Bestrahlung
KLEMM (1o1)		-	-	-	nach Bestrahlung
SYBESMA (155)		-	-	-	nach Bestrahlung
KUN (1o5)	71	-	-	-	5 Jahre nach Bestrahlung
AMLOT (11a)	1o5	(↓)	(↓)	↓	nach Bestrahlung

* Zeichenerklärung siehe Legende

2.2.2.4. Einfluß der Therapie auf die Immunglobuline

Die Therapie der Lymphogranulomatose ist sehr vielfältig und abhängig von der Stadieneinteilung und vom histologischen Typ.
Ist die Lymphogranulomatose lokalisiert, d.h. auf die Lymphknotenregionen beschränkt, werden die Patienten üblicherweise einer totalen lymphatischen Bestrahlung (= total nodale Bestrahlung = TNI) unterzogen. Bei Generalisation (Organbefall) oder bei Persistenz von Allgemeinsymptomen werden - isoliert oder im Wechsel mit Strahlen- Chemotherapeutika eingesetzt.
Bewährt haben sich Kombinationen nach dem Prinzip der Teilsynchronisation, die einer Monotherapie sicher überlegen sind, z.B. COPP = Cyclophosphamid + Vincristin + Procarbazin + Prednison nach DeVITA. Bei COPP-refraktären Fällen kommen Kombinationen mit Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, DTIC oder CCNU zur Anwendung, z.B. nach dem ABVD Schema von BONADONNA. (Übersicht SAUER/WILMANS, 149a).
Der Einsatz unterschiedlicher Therapieformen bei verschiedenen Stadien und histologischen Typen erschwert erheblich die Beurteilung des Therapieeinflusses auf die Immunglobuline. Unter diesem Gesichtspunkt wurde in folgenden Kapiteln versucht, die Auswirkungen der einzelnen Therapieformen auf die Immunglobuline beim Morbus Hodgkin darzustellen.

2.2.2.4.1. Strahlentherapie

Die Auswirkungen von Strahlen auf das Immunsystem sind tierexperimentell hinreichend unter-

sucht worden. Abhängig von der applizierten Dosis reichen die Störungen von alleinigem Abfall der Lymphozyten im peripheren Blut bei erhaltener humoraler Immunantwort (außer der primären Immunantwort) bis zum Zusammenbruch der zellulären und humoralen Immunantwort bei Verwendung extrem hoher Dosen (151).

Klemm (1o5) sieht nach Strahlentherapie bei Hodgkin-Patienten keinen vergleichbaren Abfall der Immunglobuline, wie er nach Anwendung von Zytostatika vorhanden ist, selbst nicht unter ausgedehnter und hochdosierter, perkutaner Bestrahlung oder nach endolymphatischer Applikation von Radiojod.

Ebenso stellt SYBESMA (162) bei seinen Patienten keine signifikanten Auswirkungen der Strahlentherapie auf die Immunglobulinkonzentrationen fest.

GOLDMANN (69) kann zwischen einer IgM-Verminderung und einer ein- oder mehrmaligen Strahlenapplikation keinen eindeutigen Zusammenhang herstellen.

SAILER (15o) findet dagegen nach Beendigung einer Strahlentherapie bei den behandelten Patienten im Vergleich zu den unbehandelten einen signifikanten Abfall aller drei Immunglobuline G,A,M. Das IgM ist am stärksten betroffen.

Auch AMLOT (11a) weist für alle Immunglobulin-Klassen nach Strahlentherapie eine Konzentrationsverminderung nach, die für das IgM und IgD signifikant ist.

PATAKFALVI (135) stellt unmittelbar nach einer Strahlentherapie bei 9 Hodgkin-Patienten keine auffallenden Veränderungen der Immunglobuline fest. In einigen Fällen waren das IgG und das IgM nach 2-3 Monaten geringfügig erhöht.

GOWLAND (71) veröffentlicht den Fall einer 72-jährigen Patientin im Stadium II B, die nach Strahlentherapie einen kontinuierlichen, progredienten Abfall sämtlicher Immunglobuline und gleichzeitig eine stetige Zunahme von Schilddrüsen-Autoantikörpern aufweist. Das Auftreten von Autoantikörpern und die Progrdienz der Lymphogranulomatose werden in Zusammenhang gebracht mit der strahleninduzierten Schwächung des Immunsystems, gerade bei alten Menschen, die eine verminderte Strahlentoleranz zeigen.
Nach Untersuchungen von CHASKES (3o) führt eine partielle Bestrahlung von Körperteilen zu keinem Abfall der Immunglobuline. Nach Ganzkörperbestrahlung liegen die Immunglobulinspiegel von 27 Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen (u.a. Polyzythämia vera, idiopathische Thrombozythämie, Lymphogranulomatose) generell niedriger. Bei den Lymphom-Patienten fällt das IgA am stärksten ab, das IgM in geringerem Ausmaß. Wie zu erwarten, war der Immunglobulin-Abfall bei höheren Dosen häufiger und stärker. Die auffällige IgA-Verminderung könnte nach Meinung des Autors auf eine strahleninduzierte Schädigung der Darmmukosa zurückzuführen sein, die bekanntlich einen hohen Prozentsatz an IgA-produzierenden Zellen besitzt. 7 Wochen später zeigte das IgG in 71% der Fälle, das IgA in 49% und das IgM in 36% der Fälle normale Werte.
STEFANITS (158) untersuchte an 73 Hodgkin-Patienten zelluläre (Tuberkulin- und DNCB-Hauttest) und humorale (Immunglobuline G,A.M) Immunfunktionen vor, während und nach Strahlentherapie. IgG und IgA waren bei allen Patienten vor Therapiebeginn erhöht, das IgA bei Patienten mit positiven Hauttests im Sta-

dium I - II sowie bei Patienten im Stadium III - IV signifikant. Das IgM unterschied sich nicht von der Norm.
Durch die Strahlentherapie kam es zu einer Abnahme der positiven Hauttests, zu einer signifikanten IgG-Abnahme bei Tuberkulin- und DNCB-positiven Patienten, zu einer signifikanten IgM-Abnahme bei allen Patienten und zu einer Verminderung der zuvor erhöhten IgA-Konzentrationen.
Nach Therapieende ergaben die Hauttests ähnliche Werte wie vor Therapiebeginn, die IgG-Konzentrationen waren nur noch mäßig vermindert, die IgM-Konzentrationen waren dagegen signifikant vermindert, die IgA-Konzentrationen auffälligerweise bei DNCB-negativen Patienten signifikant erhöht. Beim Auftreten eines Rezidivs waren die IgA-Konzentrationen signifikant erhöht, die Hauttests meist negativ. Der IgA-Erhöhung kommt in diesem Falle eine prognostische Bedeutung zu.
KUH (1o9) untersuchte 5 Jahre nach Durchführung einer Strahlentherapie die Immunglobulin-Konzentrationen an 71 Hodgkin-Patienten. Die Werte der einzelnen Immunglobuline unterschieden sich nicht von denen des Normalkollektivs, zeigten keine Korrelation zu Stadium vor Therapie-Beginn, histologischem Typ, Behandlungsart, oder zellulärer Immunantwort. Allerdings sind Immunglobulin-Veränderungen, die in einem kürzeren Zeitraum auftraten, in dieser Studie nicht erfaßt worden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Großteil der Autoren einen mehr oder weniger deutlichen Abfall der Immunglobuline nach Strahlentherapie findet. Das IgM scheint am deutlichsten betroffen zu sein.

Tab.1b: Ergebnisse verschiedener Autoren über die Immunglobulinbestimmungen bei Hodgkin-Patienten, die chemotherapeutisch behandelt wurden

Autor	n*	IgG	IgA	IgM	
BLÄKER (22)	2	(↓)	-	↓	
KLEMM (1o1)	12	- ↓	(↓) ↓	(↑) ↓	vor Therapie während Therapie
PATAKFALVI (135)	9	-	-	-	
SAILER (150)	31	-	(↓)	↓	
STEFANITS (151)	73	-	-	↓	
NAGEL (124)	13	-	-	-	Vollremission nach zytostatischer Therapie
AMLOT (11a)	1o5	↓	↓	↓	

* Zeichenerklärung siehe Legende

2.2.2.4.2. Chemotherapie

Im allgemeinen wird die initiale, induktive Phase der Antikörperbildung durch Strahlen, Cortison und einzelne Zytostatika beeinflußt. Die sich anschließende, proliferative Phase wird durch sämtliche gebräuchlichen Zytostatika beeinflußt, sei es durch Eingriffe in den Zellstoffwechsel, in die Proliferationsphase der Plasmazellen und Lymphozyten, oder durch Zerstörung der Antikörperfunktion.
Laborchemisch ist zunächst ein IgM-Abfall, und zu einem späteren Zeitpunkt - wegen der längeren Halbwertzeit - auch ein IgG-Abfall ersichtlich. Das Ausmaß, in welchem die Immunglobulin-Konzentrationen beeinflußt werden, hängt ab von den jeweils verwendeten Zytostatika, von deren Kombination in Form einer Polychemotherapie, von der Applikationsweise, von der Dosis, von Stadium, Alter und Zustand der Patienten (Übersicht BLÄKER, 22).
In einer Untersuchung von 25 Patienten mit maligner Hämoblastose, darunter 2 Hodgkin-Patienten, die mit verschiedenen Zytostatika therapiert wurden, kann BLÄKER (22) in den meisten Fällen eine mehr oder weniger deutliche IgM-Verminderung, vielfach auch eine IgG-Abnahme, beobachten. Die Immunglobulin-Synthese war am stärksten durch eine kontinuierliche Anwendung eines Zytostatikums beeinträchtigt.
Zu entsprechenden Ergebnissen kommt KLEMM (105), der 12 Hodgkin-Patienten im Stadium III B, IVA, IV B untersuchte. Vor Therapiebeginn mit Zytostatika liegt die durchschnittliche IgG-Konzentration

im Normbereich, das IgA leicht erniedrigt, das IgM leicht erhöht. Während der Therapie fallen alle 3 Immunglobuline ab, am stärksten das IgM. Die niedrigsten Titer wurden nach 6 Wochen gemessen. Bis zur 1o. Woche nach Gabe von Zytostatika liegen die mittleren IgM- und IgA- Werte signifikant unter den Normalwerten.
SAILER (15o) findet bei 31 zytostatisch behandelten Hodgkin-Patienten das IgG im Vergleich zu unbehandelten unverändert, das IgA mäßig, das IgM signifikant vermindert.
AMLOT (11a) sieht nach Chemotherapie einen signifikanten Abfall aller Immunglobuline, mit Ausnahme des IgD.
STEFANITS (156) weist bei zytostatisch behandelten Patienten eine gegenüber der Norm signifikant verminderte IgM-Konzentration nach. Die Werte für IgG und IgA sind unverändert.
REHN (142) beobachtet nur bei 2 von 27 Hämoblastose-Patiente. ein durch Zytostatika bedingtes Absinken der Immunglobuline und hält daher ein therapiebedingtes Absinken der Immunglobuline für selten.
Auch in PATAKFALVI's (136) Untersuchungen war bei 9 Patienten mit Morbus Hodgkin die Immunglobulin-Synthese durch die Anwendung von Chemotherapeutika nicht beeinträchtigt.
Diese von den vorherigen Autoren abweichenden Ergebnisse können bedingt sein durch die geringe Patientenzahl, unterschiedliche Stadien der Patienen, unterschiedlicher Zeitpunkt der Immunglobulin-Bestimmungen. Z.B. konnte NAGEL (128) bei 13 Hodgkin-Patienten, die sich nach zytostatischer

Chemotherapie in Langzeitremission zwischen 6 Monaten und 5 Jahren befanden, keine pathologischen Immunglobulin-Werte feststellen.

Anhand der Ergebnisse ist nach Zytostatika-Therapie von Hodgkin-Patienten wiederum in erster Linie mit einem Abfall des IgM zu rechnen. Das IgA kann gelegentlich vermindert sein, das IgG bleibt meistens unbeeinflußt.

Tab.11: Ergebnisse verschiedener Autoren über die Immunglobuline bei splenektomierten Hodgkin-Patienten

Autor	n*	IgG	IgA	IgM	Therapieeinfluß
GUNZER (76a)		↓	↓	↓	Splenektomie + verschiedenste Therapieformen innerhalb 3 Monaten
STEIDLE (159)	14	(↓)	(↓)	↓	Therapie kein Einfluß
HANCOCK (78)	17	–	–	–	splenektomiert ohne Therapie
	19	–	–	–	nicht splenektomiert ohne Therapie
	17	–	↓	↓	splenektomiert mit Therapie
	19	–	–	(↓)	nicht splenektomiert mit Therapie
HANCOCK (79)	16	(↓)	↓	↓	ohne Splenektomie + Chemotherapie
	18	(↓)	(↑)	(↓)	ohne Splenektomie + Strahlentherapie
	12	↓	↓	↓	Splenektomie + Chemotherapie
	16	–	↓	↓	Splenektomie und Strahlentherapie
	—				
SCHAADT (163)	1o3	–	–	–	splenektomiert + nicht splenektomiert
		↑	–	–	splenektomiert + bestrahlt – nicht splenektomiert + bestrahlt
		–	–	–	splenektomiert + Chemotherapie
		–	–	↓	splenektomiert + komb. Chemo-Strahlentherapie
		–	↓	↓	Chemo + Strahlen
		–	–	↓	Chemotherapie allein

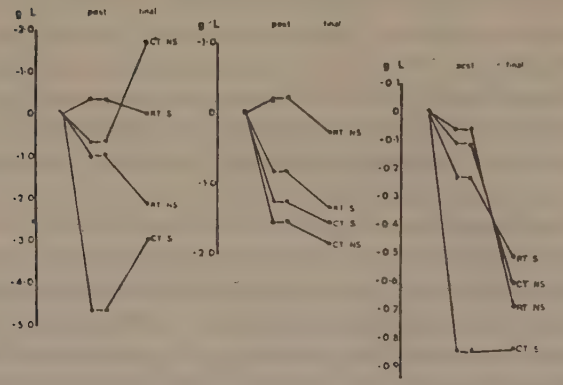
* Zeichenerklärung siehe Legende

2.2.2.4.3. Splenektomie

In zunehmendem Maße wurde in den letzten Jahren bei Hodgkin-Patienten eine explorative Laparatomie und Milzexstirpation durchgeführt, in erster Linie für ein exaktes "Staging", von dem wesentlich der therapeutische Erfolg abhängt. In zweiter Linie auch als therapeutische Maßnahme (Übersicht 46, 78, 79, 8o, 19a).
GUNZER (77a) untersucht nach Anwendung verschiedenster Therapieformen bei splenektomierten Hodgkin-Patienten deren Immunglobulin-Konzentrationen. Innerhalb der ersten drei Monate fallen alle 3 Immunglobuline G,A,M, ab. Die einzelnen Therapieformen erbringen keine Unterschiede.
STEIDLE (159) kontrolliert 1 - 44 Wochen nach Splenektomie bei 14 Hodgkin-Patienten ihre Immunglobulin-Spiegel. Die IgM-Konzentration fällt bei allen Patienten statistisch signifikant ab und bleibt während des gesamten Beobachtungszeitraums signifikant vermindert. Der Ausgangswert von IgM wird in keinem Fall erreicht. IgG und IgA fallen postoperativ leicht ab, letztlich ist jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Die erniedrigten IgM-Werte werden auf den Fortfall der IgM-produzierenden Zellen, als deren Hauptsitz die Milz gilt, zurückgeführt.
Von HANCOCK (78, 79, 8o) liegen mehrere Arbeiten vor, in denen er sich mit den Auswirkungen der Splenektomie auf den Immunstatus von Hodgkin-Patienten beschäftigt. Nach seinen Ergebnissen verändern sich die IgG-, IgA-, IgM-Konzentrationen bei 26 Hodgkin-Patienten nach Splenektomie nicht im Vergleich zu 3o Hodgkin-Patienten ohne Splenektomie. Eine anschließende Therapie vermindert die IgA-

und IgM-Konzentration der Splenektomie-Gruppe im Gegensatz zu Patienten ohne Splenektomie signifikant (78, 8o).
Eine weitere Studie (79) berücksichtigt die verschiedenen Therapieformen und Therapieerfolg. Wie aus Tabelle 11 ersichtlich, fallen die IgG- und IgM-Werte bei splenektomierten Patienten mit cytotoxischer Chemotherapie in einem weitaus größeren Maße ab als bei allen anderen Patientengruppen und die IgM-Konzentration ändert sich auch nach Erreichen der Remission nicht. Allerdings fallen die IgM-Konzentrationen auch der Patienten mit Splenektomie und Strahlentherapie, mit Strahlentherapie allein oder mit Chemotherapie allein, deutlich ab.
Das IgA sinkt bei splenektomierten Patienten nach Strahlen- bzw. Chemotherapie und bei nichtsplenektomierten Patienten nach Chemotherapie und steigt bei Patienten ohne Splenektomie nach Strahlentherapie geringfügig an. Zu Beginn der Remissionsphase werden die IgA-Konzentrationen bei sämtlichen Patienten vermindert gefunden.
Auffällig am IgG ist das signifikante Absinken bei splenektomierten Patienten nach Chemotherapie und das unterschiedliche Verhalten zwischen cytostatisch und radiologisch behandelten Patienten im Zeitraum zwischen Therapieende und Remissionsbeginn: Bei Patienten mit Chemotherapie, ohne oder mit Splenektomie, steigt die IgG-Konzentration, bei Patienten mit Strahlentherapie, ohne oder mit Splenektomie, fällt die IgG-Konzentration.

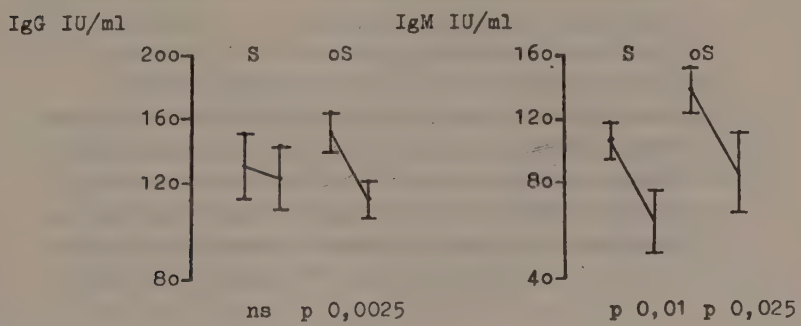
Abb. 1: Durchschnittliche Veränderungen der Immunglobulin-Konzentrationen nach Therapieende (post) und zu Remissionsbeginn (final): HANCOCK (79),Fig.2,S. 351



IgG IgA IgM

RT = Strahlentherapie
S = Splenektomie
CT = Chemotherapie
NS = ohne Splenektomie

Übereinstimmend mit den vorherigen Ergebnissen findet SCHAADT (163), der den Immunstatus von Hodgkin-Patienten 1 - 61 Monate nach Splenektomie untersuchte, keine Unterschiede in den IgG-, IgA-, IgM-Konzentrationen zwischen splenektomierten und nicht-splenektomierten Hodgkin-Patienten, zwischen splenektomierten und bestrahlten bzw. nicht-splenektomierten und bestrahlten Hodgkin-Patienten. Im Gegensatz zu HANCOCK (79) waren die IgG-Konzentrationen bei splenektomierten Patienten nach Chemotherapie signifikant erhöht im Vergleich zu Patienten mit Chemotherapie, jedoch ohne Splenektomie. Dieses Ergebnis ist um so auffälliger, da in beiden Arbeiten der Zeitpunkt der Immunglobulinbestimmung vergleichbar sein dürfte (im Mittel 1 Jahr postoperativ). Auch AMLOT (11a) sieht keinen Unterschied zwischen den IgM-Spiegeln bei splenektomierten bzw. nicht-splenektomierten Hodgkin-Patienten nach Chemotherapie. Vielmehr scheint die Splenektomie einen protektiven Effekt auf die IgG- und IgA-Spiegel von chemotherapeutisch behandelten Patienten auszuüben (Abb. 2).



S = Splenektomie n = 1o
oS = Patienten ohne Splenektomie n = 25
ns = nicht signifikant

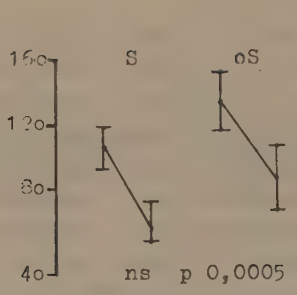


Abb.2 Auswirkungen der Splenektomie auf die Immunglobulinspiegel in Relation zur Chemotherapie (aus AMLOT, 11a)

Nach SCHAADT's (163) Untersuchungen zeigten jedoch Patienten mit kombinierter Strahlen- und Chemotherapie, die zusätzlich noch einer Splenektomie unterzogen worden waren, signifikant erniedrigte IgM-Konzentrationen gegenüber Patienten mit gleicher Therapie jedoch ohne Splenektomie. Ein Vergleich der einzelnen Therapieformen zeigt, daß nach zytostatischer Therapie die IgM-Konzentration, nach kombinierter Strahlen- und Chemotherapie die IgA- und IgM-Spiegel niedriger liegen als nach alleiniger Strahlentherapie.

In mehreren Arbeiten (Übersicht 19, 46) wird festgestellt, daß eine Splenektomie bei gesunden Erwachsenen zumindest einen zeitweiligen IgM-Abfall nach sich zieht, der als Folge des Wegfalls immunglobulin-produzierender Zellen gedeutet wird. In den vorliegenden Arbeiten wird bestätigt, daß Splenektomie für sich allein wohl

keinen signifikanten anhaltenden Effekt auf die Immunglobulin-Konzentrationen von Hodgkin-Patienten nach sich zieht, wohl jedoch in Verbindung mit einer Therapie, wodurch der IgA- und besonders der IgM-Spiegel gesenkt wird. Wie bereits in Kap. 2.1.1.1. ausgeführt, ist diese sog. IgM-Immunoparese verantwortlich für das erhöhte Risiko dieser Patienten gegenüber Infektionen und Septitiden mit Pneumokokken und Hämophilus influenzae.

Von WALZER (183) wurde eine Untersuchung vorgelegt, die sich speziell mit den Auswirkungen einer Splenektomie auf die Immunglobulinspiegel von Hodgkin-Kindern befaßt. Bei 47 Kindern waren die IgG- und IgA-Spiegel vor Splenektomie und Therapiebeginn signifikant erhöht, IgM-und IgD-Spiegel ohne signifikanten Unterschied zur Kontrolle. Postoperativ, in Verbindung mit einer Strahlentherapie, kam es zu einem 2o%igen Abfall der IgG-, IgA und IgD-Spiegel und zu einem 5o%-igen Abfall des IgM-Spiegels. IgG, IgA und IgD erreichten spätestens nach einem Zeitraum von 36 Monaten ihren präoperativen Ausgangswert, das IgM blieb konstant erniedrigt. Chemotherapie verminderte, wie auch bei Erwachsenen, die Immunglobulinkonzentrationen in stärkerem Maße im Vergleich zu den Ergebnissen bei Strahlentherapie. Da aus mehreren Untersuchungen (Übersicht WALZER,183) bekannt ist, daß eine Splenektomie per se bei Kindern einen Abfall des Serum-IgM über einen längeren Zeitraum hinweg verursacht, ist sie nach Meinung des Autors zumindest zum Teil für den IgM-Abfall verantwortlich zu machen.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Patientengut

68 Patienten mit Lymphogranulomatose, 27 weibliche und 41 männliche im Alter zwischen 15 und 77 Jahren, wurden untersucht. 31 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung bisher nicht behandelt, die restlichen 37 Patienten waren bestrahlt, zytostatisch oder kombiniert behandelt worden.
Die Einteilung erfolgte in 4 Ausbreitungsstadien entsprechend den Vorschlägen der Ann-Arbor-Konferenz (27a), die histologische Einteilung in 4 Typen nach LUKES (119a) entsprechend den Vereinbarungen von RYE (N.Y).
Bei den unbehandelten Patienten befanden sich 3 Patienten im Stadium I, 6 im Stadium II, 16 im Stadium III und 6 im Stadium IV. 4 der unbehandelten Patienten zeigten das histologische Bild der Nodulären Sklerose, 1o Patienten den Mischzell-Typ und 1o Patienten den lymphozyten-armen Typ. Bei den behandelten Patienten befanden sich 1 Patient im Stadium I, 4 Patienten im Stadium II, 5 Patienten im Stadium III und 27 Patienten im Stadium IV. 4 der behandelten Patienten hatten eine Noduläre Sklerose, 1o einen Mischzell-Typ und 15 Patienten einen lymphozyten-armen Typ. In 6 Fällen war bei den behandelten Patienten eine histologische Typisierung nicht möglich. Stadium I und der lymphozyten-reiche Typ wurden wegen zu geringer Fallzahl bei der statistischen Prüfung nicht berücksichtigt.

		N.K.	G		I+II		III		IV		NS		MZ		LA	
			u	b	u	b	u	b	u	b	u	b	u	b	u	b
IgG	n	25	31	37	3+6	1+4	16	5	6	27	7	4	10	10	10	15
	$\bar{X}$	1119	1617	1562	1908	1976	1542	1262	1273	1599	1672	1833	1787	1883	1211	1479
	S	200	642	954	760	512	546	277	502	1109	786	1145	672	797	501	1213
	V	0.19	39.7	61	40	26	35	22	39	69	42	65	38	42	41	82
IgA	n	26	29	37	3+6	1+4	16	5	6	27	7	4	8	10	10	15
	$\bar{X}$	186	270	259	380	472	259	177	208	258	318	323	267	295	248	289
	S	69	123	248	147	370	113	43	74	244	139	246	106	273	134	293
	V	0.37	45	96	39	78	44	24	35	94	44	76	40	93	54	102
IgM	n	26	31	37	3+6	1+4	16	5	6	27	7	4	10	10	10	15
	$\bar{X}$	138	212	128	297	285	198	134	106	107	367	158	179	173	153	99
	S	40	153	89	143	95	157	45	61	76	202	115	71	104	136	76
	V	0.29	72	70	48	33	80	34	57	71	55	72	40	58	89	77
IgE	n	30	18	12			12	3	3	6			4		5	7
	$\bar{X}$	65	306	546			116	424	331	672			483		179	738
	S	56.7	459	939			116	304	140	1111			598		182	1184
	V	87	150	172			100	119	42	165			127		102	160

Tab.12: Immunglobuline bei Normalkollektiv (N.K.) und Patientenkollektiv (G) in den klinischen Stadien I,II,III und IV,verschiedenen histologischen Typen,behandelt (b) bzw. unbehandelt (u).Weitere Zeichenerklärung siehe Legende

3.2. Methode

Die quantiative Bestimmung der Immunglobuline erfolgte mittels des radialen Immundiffusionstests nach MANCINI (121) unter Verwendung eines rechnerischen Auswahlverfahrens unter Berücksichtigung der terminalen Präzipitationsfläche (1o9b). Verwendet wurden handelsübliche Partigen-Platten (Behring-Werke Ag, Marburg/Lahn). IgE wurde radioimmunologisch mit dem Phadebas-Radioimmuno-IgE-Test (Deutsche Pharmacia, Frankfurt/Main) nach der bereits früher beschriebenen Methode (1o9a) bestimmt.
Die Bestimmung der absoluten Zahl der Lymphozyten bzw. der Eosinophilen erfolgte nach den üblichen Methoden. Als Normalwert wurden 1ooo - 48oo für die Lymphozyten und 8o - 36o/mm^3 für die Eosinophilen übernommen (19).

3.3. Ergebnisse

3.3.1. Immunglobulin-Konzentrationen bei behandelten und unbehandelten Patienten gegenüber der Norm.

Unbehandelte Hodgkin-Patienten zeigen eine signifikante Erhöhung aller 3 Immunglobuline G, A, M gegenüber der Norm, behandelte Patienten lediglich eine signifikante Erhöhung des IgG (Tab. 12). Die IgG-Konzentration von 63,3 % der unbehandelten Patienten und 51,3 % der behandelten Patienten lag oberhalb des Normbereichs, von 9,6 % der unbehandelten und 27% der behandelten Patienten unterhalb des Normbereichs. Die IgA-Konzentration lag von 45,1% der unbehandelten und 35,1 % der behandelten Patienten oberhalb des Normbereichs, von 22,5 %

		IgG	IgA	IgM
II	u	$p<0,05\uparrow$	$p<0,05\uparrow$	$p<0,05\uparrow$
	b	$p<0,05\uparrow$	n.s.	$p<0,01\uparrow$
III	u	$p<0,05\uparrow$	n.s.	n.s.
	b	n.s.	n.s.	n.s.
IV	u	n.s.	n.s.	n.s.
	b	n.s.	n.s.	$p<0,05\downarrow$
C	u	$p<0,01\uparrow$	$p<0,05\uparrow$	$p<0,05\uparrow$
	b	$p<0,05\uparrow$	n.s.	n.s.
NS	u	n.s.	n.s.	$p<0,05\uparrow$
	b	n.s.	n.s.	n.s.
MZ	u	$p<0,05\uparrow$	$p<0,05\uparrow$	n.s.
	b	$p<0,01\uparrow$	n.s.	n.s.
LA	u	n.s.	n.s.	n.s.
	b	n.s.	n.s.	$p<0,05\downarrow$

Tab. 13: Statistische Testergebnisse zwischen Normalkollektiv und Patientenkollektiv hinsichtlich der Immunglobuline

p= signifikant, n.s. = nicht signifikant, $\uparrow$ bzw. $\downarrow$ = gegenüber Normalkollektiv erhöht bzw. erniedrigt; weitere Abkürzungen siehe Tab. 12 und Legende.

der unbehandelten und 18,4% der behandelten Patienten unterhalb des Normbereichs. Die IgM-Konzentration lag von 48,1% der unbehandelten und 29,3% der behandelten Patienten oberhalb des Normbereichs, von 19,3% der unbehandelten bzw. 45,9% der behandelten Hodgkin-Patienten unterhalb des Normbereichs. Aus diesen Zahlen geht deutlich hervor, daß durch die Therapie die IgM-Konzentration am stärksten herabgesetzt wird (Tab. 13).

3.3.2. Immunglobulin-Konzentrationen bei den einzelnen klinischen Stadien.

Unbehandelte Patienten der ersten beiden Stadien zeigen eine signifikante Erhöhung der drei Immunglobuline IgG, IgA, IgM gegenüber der Norm, behandelte Patienten dieser Stadien eine signifikante Erhöhung von IgG und IgA. Im Stadium III ist bei unbehandelten das IgG noch signifikant erhöht gegenüber der Norm. Für die übrigen Patientengruppen, abgesehen Stadium IV, konnten keine signifikanten Unterschiede mehr errechnet werden. Behandelte Patienten des Stadium IV hatten eine signifikante Erniedrigung gegenüber der Norm. Die Abnahme der Immunglobuline mit zunehmendem Ausbreitungsstadium wird noch deutlicher, wenn man die prozentuale Häufigkeit der Immunglobulin-Werte betrachtet, die von der 1s-Grenze der Norm abweichen (Tab.14).

3.3.3. Immunglobulin-Konzentrationen bei den einzelnen histologischen Typen

Unbehandelte Patienten mit nodulärer Sklerose weisen eine gegenüber der Norm signifikant erhöhte

	I + II	III	IV	NS	MZ	LA
IgG > 1s	78,5	69	85,7	63,6	70	48
< 1s	7	7,6	7	18,8	10	28
IgA > 1s	57	33	38	54,5	55,5	36
< 1s	14	9,5	14	0	5,5	20
IgM > 1s	45,4	34	18	63	40	20
< 1s	27	18,7	54,5	9	20	48

Tab. 14: Immunglobulinwerte über und unter der 1s-Grenze des Normal-Kollektivs in % des Gesamtkollektivs der verschiedenen klinischen Stadien und histologischen Typen

IgM-Konzentration auf, behandelte Patienten mit lymphozytenarmem Typ dagegen eine signifikant verminderte IgM-Konzentration. Die Immunglobuline G und A unterscheiden sich bei diesen Typen nicht gegenüber der Norm. Patienten der Mischzellform, behandelt wie unbehandelt, haben eine gegenüber der Norm signifikant erhöhte IgG-Konzentration, unbehandelte Patienten dieses Typs auch eine signifikant erhöhte IgA-Konzentration. Betrachtet man bei den einzelnen histologischen Typen wiederum die prozentuale Häufigkeit der Werte, die über oder unter der 1s-Grenze des Normalkollektivs liegen, so ist besonders auffällig, daß Patienten mit lymphozyten-armem Typ jeweils die häufigsten Immunglobulin-Werte unterhalb der 1s-Grenze aufweisen (Tab. 14). Trotz der erwähnten Befunde sind jedoch innerhalb der einzelnen histologischen Typen keine signifikanten Unterschiede zu sichern.

3.3.4. Immunglobuline und Lymphozyten

Zwischen der IgM-Konzentration und den absoluten peripheren Lymphozyten ergibt sich sowohl bei Unbehandelten wie bei Behandelten eine direkte Korrelation, nicht jedoch für die übrigen Immunglobuline. Lymphozyten sind im behandelten Kollektiv gegenüber der Norm signifikant erniedrigt.

3.3.5. IgE und Eosinophile

Das IgE war bei den 3o untersuchten Patienten signifikant erhöht gegenüber den Normalwerten von 3o

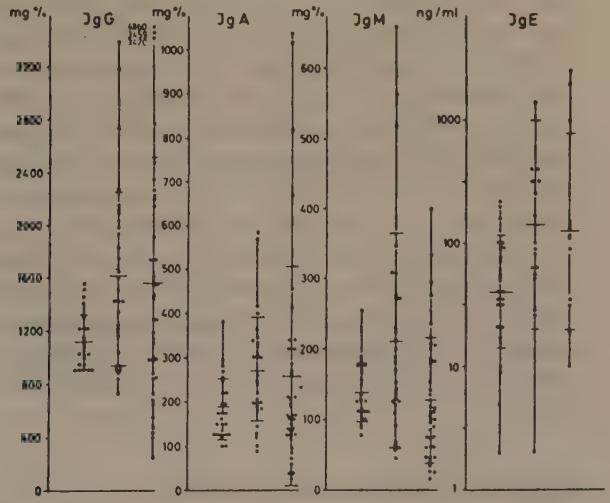


Abb. 3: Immunglobulin-Konzentrationen bei unbehandelten (mittlere Kolumne) und behandelten (rechte Kolumne) Patienten im Vergleich zum Normalkollektiv (linke Kolumne)

gesunden Personen (Abb. 3 und Tab. 12). Zwischen IgE und den einzelnen histologischen Typen bzw. klinischen Stadien ließen sich keine signifikanten Beziehungen feststellen. Auffällig ist jedoch, daß der Mittelwert des behandelten Kollektivs wie auch der behandelten Stadien III und IV gegenüber den unbehandelten Vergleichsgruppen deutlich erhöht ist und daß bei behandelten Patienten des Stadiums IV und behandelten Patienten mit lymphozyten-armem Typ die höchsten IgE-Mittelwerte zu finden sind. Zwischen den IgE-Werten und den absoluten peripheren Eosiophilen besteht beim behandelten Kollektiv eine signifikante Korrelation.

3.3.6. Immunglobuline und Splenektomie

Bei 14 Patienten wurden vor und 1 bis 128 Wochen nach Splenektomie die Immunglobuline quantitativ bestimmt. IgM zeigt einen signifikanten Abfall, während für IgG und IgA keine signifikanten Konzentrationsänderungen festzustellen sind (Abb.4).

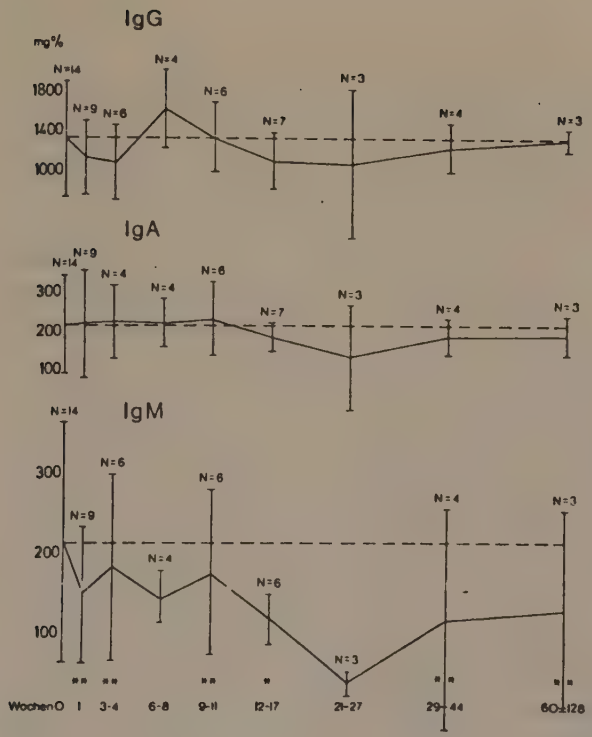


Abb.4: Veränderungen der Immunglobuline G.A,M im Verlauf nach Splenektomie.Signifikanz ge Signifikanz gegenüber dem Ausgangswert: * = p 0,05, ** = p 0,005.Werte in mg%

3.4. Diskussion

Während in zahlreichen Untersuchungen eine charakteristische Störung der zellulären Immunantwort bei Patienten mit Morbus Hodgkin bereits im Anfangsstadium und bei unbehandelten Patienten nachgewiesen werden konnte (54, 1oo), die mit Ausbreitung der Lymphogranulomatose weiter zunimmt (8,54, 7o, 79, 84, 1oo, 136, 148, 158, 164, 167, 168, 19o), galt die humorale Immunantwort bei Hodgkin-Patienten als weitgehend intakt. Gestützt wird diese Annahme durch die meist erhöhte bzw. normale Gamma-Fraktion der Serum-Elektrophorese (19, 124, 175), durch normale Isoagglutinin-Titer (57, 1o4, 136, 17o), normale Hämolysin-Titer (17, 57), normale Antikörper-Titer gegenüber bakteriellen und viralen Keimen (Übersicht Kap. 2.2.1.2., Kap. 2.2.1.3.), wie auch durch die bis ins Spätstadium nicht erhöhte Neigung zu bakteriellen Infektionen (Übersicht Kap.2.1.1.).
Die Ergebnisse über die Antikörper-Bildung nach Antigenreiz sind nicht einheitlich. Überwiegend wird bei Hodgkin-Patienten eine gute Antikörper-Bildung gefunden (2, 26, 92, 1o4, 117, 168). Manche Autoren berichten jedoch auch über eine mangelnde oder sogar fehlende Antikörperbildung (17, 65, 84, 112, 162).
Es sind mehrere Faktoren am Zustandekommen der unterschiedlichen Ergebnisse beteiligt.
AISENBERG (2) und PATAKFALVI (135, 136) konnten einen Zusammenhang zwischen fortgeschrittenem Krankheitsstadium und verminderter Antikörperbildung herstellen.

Ebenso scheint die Wahl des Antigens von Bedeutung zu sein. Die häufig verwendeten Pneumokokken-Polysaccharid-Antigene weisen andere Merkmale auf als z.B. Tetanus-, Tularämie- oder Salmonellen-Antigene (112).
Des weiteren wurde bei Hodgkin-Patienten ein erheblicher Unterschied zwischen primärer und sekundärer Immunantwort festgestellt. Die Antikörperbildung ist deutlich vermindert, wenn der Erstkontakt mit dem Antigen nach Ausbruch der Lymphogranulomatose stattgefunden hat. Die insuffiziente Antikörperbildung bei primärer Immunisierung nach Ausbruch der Lymphogranulomatose wird mit dem begleitenden zellulären Immundefekt in Zusammenhang gebracht. Es konnte nachgewiesen werden, daß für eine ausreichende primäre Immunantwort, bei der bekanntlich überwiegend IgM-Antikörper gebildet werden, die Mithilfe von T-Zellen Voraussetzung ist (Übersicht 2, 108).
Die zunehmende Störung der primären Immunantwort mit weiterer Ausbreitung der Lymphogranulomatose beruht vermutlich auf der ebenfalls fortschreitenden Abnahme der IgM-Konzentration (s. K. 2.2.2.3.3.) und mit höherem Stadium weiter zunehmendem zellulären Immundefekt.
Zusätzlich weisen Hodgkin-Patienten eine abnorm kurze Antikörper-Produktion auf (2, 92). AISENBERG (2) sieht darin einen Ausdruck für die Unfähigkeit der Hodgkin-Patienten, IgM-Antikörper zu bilden bei erhaltener Fähigkeit zur IgG-Antikörpersynthese.
HOFFMANN u. ROTTINO (92) konnten einen Zusammenhang herstellen zwischen fortgeschrittenem Stadium und zeitlich verminderter Antikörper-Produktion.

Möglicherweise sind T-Zellen auch an der Aufrechterhaltung der Antikörperproduktion beteiligt, so daß die Dauer der Antikörper-Produktion bei Hodgkin-Patienten verkürzt ist.
Schließlich darf der Einfluß der Therapie auf die Antikörperbildung nicht außer acht gelassen werden. Nach Anwendung von Strahlen während der Immunisierungsperiode wurde eine verminderte Antikörperbildung gefunden (162).
Anhand der Bestimmung der einzelnen Immunglobulin-Konzentrationen können indirekt Rückschlüsse auf die Fähigkeit zur humoralen Immunantwort gezogen werden. Die Anwendung einheitlicher Bestimmungsmethoden erlaubt einen direkten Vergleich der einzelnen Untersuchungsergebnisse.
Faktoren, die die Immunglobulin-Konzentrationen speziell bei Hodgkin-Patienten beeinflussen und für die zum Teil unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich gemacht werden können, werden im folgenden diskutiert:
Das Kollektiv der unbehandelten Patienten weist in unseren Untersuchungen eine signifikante Erhöhung aller 3 Immunglobuline G, A und M gegenüber der Norm auf. Übereinstimmende Ergebnisse für das IgG und das IgA liegen u.a. von STEFANITS (158), WAGNER (180), BORRASCA (24) und SAILER (150) vor. Für das IgM konnten allerdings diese Autoren keine Erhöhung feststellen. Betrachtet man die Einzelergebnisse (Abb. 3), so liegt die IgG-Konzentration von über der Hälfte der Patienten oberhalb des Normbereichs, etwa ein Viertel innerhalb des Normbereichs und knapp ein Viertel darunter. Ein ähnliches Bild ergibt sich für das IgA und IgM. Die

Genese der Immunglobulin-Erhöhung, die im Anfangsstadium besonders ausgeprägt ist (s. Tab. 12,13) konnte bislang nicht ausreichend geklärt werden. Einige Autoren sehen darin eine generalisierte Hyperreaktivität des RES, wie sie auch bei bestimmten chronischen Infektionen gesehen wird (180).
Ein Vergleich des Morbus Hodgkin mit Neoplasien wie Non-Hodgkin-Lymphom einerseits und des Morbus Hodgkin mit Infektionskrankheiten wie Infektiöse Mononukleose bzw. Immunoblastische Lymphadenopathie andererseits (s.Tab. 15 u. 16) erbringt ein hohes Maß an Übereinstimmung zwischen Morbus Hodgkin und den Infektionskrankheiten (173 a).

Tab. 15+): Vergleich charakteristischer Eigenschaften von Non-Hodgkin-Lymphomen und Morbus Hodgkin

	Non-Hodgkin-Lymphome		M.Hodgkin
	stark/schwach maligne		
Klinische Progredienz	+++	+	++
Homogene(monoklonale) Tumorzellpopulation	+	+	-
Granulombildung	-	-	+
Übergang in Leukämie	+	++	-
"Entzündungssymptomatik"	-	-	+
Beeinflußbarkeit durch Bestrahlung und Zytostatika	+	++	+++

+) entnommen aus Trepel, Schick, 173 a

Tab.16:** Vergleich nicht-maligner Erkrankungen des lymphatischen Systems mit dem M.Hodgkin

	Infektiöse Mononukleose	Immunoblastische Lymphadenopathie	M.Hodgkin
Akut-subakuter Verlauf	+	+	–
subakut-rezidivierender Verlauf	–	++	+
Chronischer Verlauf	–	+	++
"Entzündungssymptomatik"	+	+	+
Selbstlimitation (Spontanheilung)	+	+	–
Befall von Lymphknoten, Leber, Milz	+	+	+
Homogene Zellpopulation in Lymphknoten und Milz	–	–	–
"Zerstörung der Lymphknotenstruktur"	+	+	+
Verminderung kleiner Lymphozyten	+	+	+
Sternbergsche Riesenzellen	+	+	+
Eosinophilie*	–	+	+
Befall der T-Zellregion	+	+	+
Aktivierung von T-Zellen	+	?	+
Aktivierung von B-Zellen	+	+	+
Defekte der zellulären Immunität	+	??	+
Polyklonale Hypergammaglobulinämie	+	+	+

* als häufiges, wenn auch nicht regelmäßiges Symptom

** TREPEL F.,SCHICK P.: Morbus Hodgkin-eine atypische Immunreaktion
Med.Klin.: 72,1003-1018,1977

Werden Merkmale einer physiologischen Immunreaktion entsprechenden Phänomenen der Lymphogranulomatose gegenübergestellt, so tritt die Ähnlichkeit des Morbus Hodgkin mit einer Infektionserkrankung noch deutlicher zutage:

	Typische Immunreaktion	M.Hodgkin
Hyperplasie des lymphatischen Gewebes	+	+
"Linksverschiebung" der lymphatischen Zellen im Gewebe	+	+
Gesteigerte Lymphozytopoese	+	+
Ausschwemmung großer lymphatischer Zellen	+	+
Aktivierung von T- und B-Zellen	++	+
Auftreten von spezifischen Antikörpern und T-Effektorzellen	+	+?
Rekrutierung von Monozyten und Eosinophilen	+	+
Abhängigkeit von der Antigenkonzentration	+	?
Supression durch ionisierende Strahlen und Zytostatika	+	+

(entnommen Trepel, Schick (173a))

Grundlegend unterscheiden sich beide Arten der Lymphoproliferation in ihrem jeweiligen Antigen. Bei der typischen Immunreaktion stimuliert das Antigen durch sein Erscheinen das Immunsystem, aktiviert es und beendet durch sein Verschwinden die hervorgerufene Immunreaktion. Es handelt sich hier um eine "selbstlimitierte Lymphoproliferation". Im Gegensatz dazu besteht bei der Lymphogranulomatose eine permanente Stimulation des lymphatischen Systems. Das Antigen

verursacht keine selbstlimitierte Lymphoproliferation. In diesem Sinne ist die Lymphogranulomatose im Vergleich zur physiologischen Immunreaktion atypisch.
Schließlich bietet sich aus all diesen Überlegungen die Schlußfolgerung an, daß eine konsequente Weiterverfolgung dieser Anschauung zur Entdeckung des ätiologischen Agens führen müßte. Gelänge mittels immunologischer und viraler Forschungen die Identifizierung und nachfolgend die Neutralisation des Antigens, so müßte nach den Worten TREPEL's (173a) der Morbus Hodgkin erlöschen wie eine Flamme, der der Sauerstoff entzogen wird.

Im Rahmen der Immunglobulin-Erhöhung ist auch an einen Zusammenhang mit den bei der Lymphogranulomatose häufig anzutreffenden Autoimmunerkrankungen und Autoantikörpern zu denken (100, 164, 165, 176). Neuere Erkenntnisse zeigen, daß die Immunantwort des Wirtsorganismus gegen tumorassoziierte Antigene - möglicherweise im Sinne einer Toleranzdurchbrechung - zytotoxische Reaktionen auch gegen nicht-neoplastische Körperzellen nach sich zieht (Übersicht 27).
Die Immunglobulin-Erhöhung ist bei unbehandelten Patienten und bei Patienten im Anfangstadium besonders ausgeprägt, zu einem Zeitpunkt, da die Neigung zu bakteriellen Infektionen nicht erhöht, und die Störung der zellulären Immunität noch gering ist (s.Kap. 2.1.1. und Kap. 1). Die Immunglobulin-Erhöhung ist demnach nicht als sekundäre Vermehrung im Rahmen gehäufter Infekte aufzufassen.
Da erhöhte IgA-Konzentrationen auch bei anderen Tumoren (z.B. der Lunge, der Niere, der Mamma, des Uterus und des Pharynx) gefunden werden, wird dem

IgA eine Rolle in der humoralen Tumorabwehr zugeschrieben (18o).
STEFANITS's (158) Beobachtungen, daß vor Manifestation eines Rezidivs der Lymphogranulomatose die IgA-Konzentrationen ansteigen, spricht ebenso dafür.

Einzelne unbehandelte Patienten weisen nach unseren Ergebnissen Immunglobulin-Konzentrationen unterhalb des Normbereichs auf, zum Teil sogar stark erniedrigte Werte mit klinisch manifestem Antikörpermangel-Syndrom (Tab.13). Im Gegensatz zu anderen lymphoproliferativen Erkrankungen wird selten über eine Hypogammaglobulinämie bei unbehandelten Hodgkin-Patienten berichtet (9o, 33, 124). Bei der Konstellation Hypogammaglobulinämie mit Antikörpermangelsyndrom bei unbehandelten Hodgkin-Patienten im Frühstadium wird daher eine Familienstudie empfohlen, um eine genetische Ursache auszuschließen.
Folgende Faktoren können nach unseren Ergebnissen zu einer Verminderung der Immunglobulin-Konzentration führen:
Wie auch SAILER (15o), PATAKFALVI (135) und BORRASCA (24) fanden wir mit fortschreitender Ausbreitung der Lymphogranulomatose eine Abnahme der Immunglobuline, am deutlichsten des IgM. Sie ist bei behandelten Patienten signifikant vom Stadium II auf IV. Behandelte Patienten wiesen im Stadium IV signifikant verminderte IgM-Werte gegenüber der Norm auf. Im Stadium I und II lagen die Werte von 27% der Patienten unterhalb der 1s-Grenze der Normalwerte, im Stadium IV dagegen bereits 54,5% der Patienten (Tab. 14).

Die deutliche IgM-Verminderung mit zunehmendem Stadium korreliert mit der Erfahrung einiger Autoren, daß die primäre Immunantwort im generalisierten Stadium stärker gestört ist als im Anfangsstadium (1o8).
In unseren eigenen Untersuchungen konnten wir zwischen IgM-Konzentration und peripheren Lymphozyten eine signifikante Korrelation feststellen. Da in späteren Stadien in einem hohen Prozentsatz verminderte Lymphozyten-Konzentrationen gefunden werden (3, 23, 26, 62, 63, 76), ist in der fortschreitenden Zerstörung immunglobulin-produzierender Zellen wohl die Hauptursache für die Immunglobulin-Abnahme parallel zum Krankheitsfortschritt zu sehen. Schwer abzugrenzen davon sind die Einflüsse der einzelnen Therapieformen auf die Immunglobulin-Spiegel.
Aufgrund verschiedener Ergebnisse (11a,22, 1o5, 15o) scheint die Immunglobulin-Produktion durch Zytostatika stärker gestört zu sein als durch Strahlen.
In jedem Fall ist die IgM-Fraktion am stärksten betroffen (s. Kap. 2.2.2.4.). Dies mag zum einen an der kürzeren Halbwertzeit des IgM liegen, zum anderen an der verminderten Produktion, wie Radiojod-Untersuchungen ergeben haben. Möglicherweise sind IgM-produzierende Zellen gegenüber der immunsuppressiven Therapie anfälliger als andere immunglobulinproduzierende Zellen.
Einen signifikanten und andauernden IgM-Abfall, wie wir in Übereinstimmung mit HANCOCK (78, 79, 8o) in Verbindung mit einer Splenektomie gefunden haben, konnten wir weder für das IgG noch für das IgA feststellen. Da die Milz als Hauptort der IgM-Produktion angesehen wird (27, 159), ist der beobachtete IgM-

Abfall sicher Folge des Fortfalls IgM-produzierender Zellen in der Milz.
Durch eine Splenektomie sind noch weitere immunologische Funktionen betroffen. So ist u.a. die Fähigkeit vermindert, gegen primär in die Blutbahn gelangte Antigene Antikörper zu bilden (27). Es läßt sich daraus die erhöhte Infektanfälligkeit splenektomierter Kinder und splenektomierter Erwachsener mit ernstem Grundleiden gegenüber bestimmten Keimen ableiten.
Nach Hancock (78, 79, 8o) führt Splenektomie in Verbindung mit immunsuppressiver Therapie zu einer sog. IgM-Immunoparese und bedingt die auffällige Neigung zu Pneumokokken-, geringer auch Meningokokken-, bzw. Hämophilus-Septitiden (s.Kap.2.1.1.1.), bei denen es sich zudem um thymusabhängige Antigene (27) handelt.
Da ein neues Therapiekonzept erarbeitet wurde, Patienten mit einer Lymphogranulomatose bereits in frühen Stadien (II B, III A) mit Zytostatika-Kombinationen zu behandeln, wird zumindest ab Stadium II B eine zurückhaltende Indikationsstellung zur explorativen Laparatomie und Splenektomie gefordert (152).

Obwohl zwischen den einzelnen histologischen Typen hinsichtlich ihrer Immunglobulin-Konzentrationen keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren, wiesen Patienten mit dem prognostisch ungünstigen lymphozyten-armen Typ die jeweils niedrigste Immunglobulin-Spiegel auf (s.Tab.12). Diese Tatsache wird noch verdeutlicht, wenn man den Prozentsatz der Patienten desselben histologischen Typs betrachtet,

deren Immunglobulin-Werte sich unter der 1s-Grenze des Normalkollektivs befinden (Tab. 14). Am häufigsten ist das IgM betroffen.

Durch unsere und in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse konnte gezeigt werden, daß unter bestimmten Bedingungen auch mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Störung der humoralen Immunantwort zu rechnen ist. Einer besonderen Aufmerksamkeit mit häufigeren Kontrollen der Immunglobulin-Spiegel bedürfen Patienten nach immunsuppressiver Therapie, besonders in Verbindung mit einer Splenektomie, Patienten mit lymphozyten-armem Typ, Patienten in Spätstadien, zumal therapeutische Gegenmaßnahmen gegeben sind und der Arbeitsaufwand vergleichsweise gering ist.
Als prognostischer Parameter hat sich die Bestimmung des IgG, IgA, IgM nicht bewährt.

In den letzten Jahren sind das IgE und das IgD bei Hodgkin-Patienten verstärkt in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Man erhofft sich nicht zuletzt von der Bestimmung bei den unterschiedlichsten pathologischen Bedingungen, so auch bei der Lymphogranulomatose, Aufklärung über die immunologische Funktion der beiden Immunglobuline.
Im Gegensatz zu Patienten mit B-Zell-abhängigen Erkrankungen, von denen selbst Atopiker auffallend niedrige IgE-Konzentrationen aufweisen (11), werden bei Hodgkin-Patienten zum Teil exzessiv erhöhte IgE-Spiegel gefunden.
Im eigenen Krankengut war das IgE bei 30 untersuchten Patienten, davon 18 unbehandelt und 12 behandelt, gegenüber der Norm signifikant erhöht. Der Mittel-

wert des behandelten Kollektivs wie auch der behandelten Stadien III und IV war gegenüber den unbehandelten Vergleichsgruppen deutlich erhöht. Die höchsten Mittelwerte fanden sich bei behandelten Patienten des Stadiums IV und bei behandelten Patienten mit lymphozyten-armem Typ. Innerhalb der Stadien und der histologischen Typen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Genese der IgE-Erhöhung bei Hodgkin-Patienten ist noch nicht geklärt. Einige Befunde sprechen für eine gestörte Suppressor-T-Zellfunktion als Ursache der IgE-Erhöhung bei Hodgkin-Patienten.

So wurde in mehreren experimentellen Arbeiten (Übersicht 97, 138, 146) nachgewiesen, daß T-Lymphozyten in der Regulation der IgE-Immunantwort eine wichtige Rolle spielen. Sie fungieren als "helper-cells" bei der Induktion einer IgE-Immunantwort und als "regulator-cells" bei der Beendigung einer IgE-Immunantwort. Manipulationen, die die T-Zellfunktion beeinträchtigen, wie z.B. Thymektomie, Bestrahlung, Antilymphozytenserum, vermögen die IgE-Produktion zu steigern (146).
Studien von ROSENBAUM ergaben eine eindeutige Korrelation zwischen IgE-Spiegel und intakter T-Lymphozytenfunktion (146).
RUBINSTEIN (148) konnte bei Hodgkin-Patienten eine direkte Beziehung zwischen verminderter zellulärer Immunantwort und erhöhter IgE-Konzentration herstellen. Alle Patienten mit einem erhöhten IgE-Spiegel hatten eine gestörte zelluläre Immunantwort. Umgekehrt hatte keiner der Patienten mit einer intakten zellulären Immunantwort einen erhöhten IgE-Spiegel.

Auch die Tatsache, daß bei anderen Erkrankungen mit einer gestörten zellulären Immunantwort, z.B. Infektiöse Mononukleose, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Sarkoidose erhöhte IgE-Spiegel festgestellt wurden (138, 171, 146), weist auf einen Zusammenhang zwischen erhöhtem IgE-Spiegel und gestörter T-Zellfunktion hin.
Besonders hohe IgE-Spiegel in Spätstadien, wenn auch die zelluläre Immunantwort zunehmend gestört ist, sprechen ebenso für eine gestörte Suppressor-T-Zellfunktion als Ursache der IgE-Erhöhung (171).
Einige Befunde lassen sich mit dieser Theorie nur schwer in Einklang bringen.
Nach AMLOT's (11) Untersuchungen weisen der lymphozyten-reiche wie auch der lymphozyten-arme Typ normale IgE-Konzentrationen auf, und nur die beiden anderen histologischen Typen hatten erhöhte IgE-Spiegel. Warum sollte ausgerechnet der prognostisch ungünstigste lymphozyten-arme Typ keine verminderte Suppressor-T-Zellfunktion besitzen.
Nach unseren Ergebnissen weisen allerdings Patienten mit lymphozyten-armem Typ die höchsten IgE-Mittelwerte auf, wenn wir auch wegen zu geringer Fallzahl keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen konnten.
Wiederum AMLOT (11) hat nachgewiesen, daß nach Strahlen-, bzw. Chemotherapie, wodurch bekanntlich die Zahl der Suppressor-T-Zellen reduziert wird, die IgE-Spiegel der Hodgkin-Patienten erstaunlicherweise absanken. Im Gegensatz dazu lagen die IgE-Mittelwerte unseres behandelten Patientenkollektivs deutlich höher gegenüber unserem unbehandelten Patienten-Kollektiv.

Auch gibt es Krankheiten mit gestörter T-Zellfunktion, wie z.B. die Ataxia teleangiektatica, bei denen verminderte bzw. keine IgE-Spiegel festzustellen sind. Möglicherweise ist in diesen Fällen selektiv die "helper cell" - Funktion gestört (138). Interessanterweise zeigen Patienten mit dieser Erkrankung erhöhte IgD-Spiegel, die ebenfalls, wie im folgenden noch erörtert werden soll, auf eine gestörte T-Zellfunktion zurückzuführen sein sollen.

Alternativ zur Theorie der IgE-Erhöhung infolge einer gestörten Suppressor-T-Zellfunktion sehen einige Autoren in den erhöhten IgE-Spiegeln eine tumor-induzierte Immunantwort (Übersicht ROSENBAUM, 146). Bei Karzinomen, die mit ernsten Komplikationen wie z.B. einer Dermatomyositis vergesellschaftet waren, konnte eine tumor-spezifische IgE-Antwort nachgewiesen werden. Aus Tierversuchen ist bekannt, daß durch Infektionen mit Pathogenen, die eine IgE-Immunantwort induzieren (z.B. Bordatella pertussis, Trichinella spiralis, Trypanosoma cruzii), das Tumorwachstum gebremst bzw. die Überlebenszeit verlängert werden konnte. Es konnte jedoch nicht der direkte Beweis erbracht werden, daß dieser Nebeneffekt durch das IgE vermittelt wird.

Weitere Untersuchungen müssen klären, ob die erhöhten IgE-Spiegel einer verminderten Suppressor-T-Zellfunktion zugrunde liegen, oder ob sie an der immunologischen Tumorabwehr beteiligt sind.

Die bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, daß Patienten mit einer ungünstigeren Prognose als Vergleichsgruppen auch deutlich erhöhte IgE-Spiegel aufweisen, d.h. Patienten mit lymphozyten-armem Typ und Patienten in späteren Stadien.

Vielleicht ist es einmal möglich, wenn weitere Untersuchunsergebnisse vorliegen, z.B. auch während Remission oder zum Zeitpunkt eines Rezidivs, anhand der IgE-Bestimmung prognostische Aussagen treffen zu können.

Ebenso wie für die erhöhten IgE-Spiegel bei 2/3 der Hodgkin-Patienten konnte auch für die bei 2/3 der Patienten erhöhten IgD-Spiegel bisher keine befriedigende Erklärung gefunden werden. CORTE (38, 39) vermutet darin die Antwort auf einen chronischen antigenen Stimulus. Es liegt nahe, bei diesem chronischen Antigen-Reiz an das hypothetische ätiologische Agens zu denken. Ebenso werden die erhöhten IgD-Spiegel mit einer spezifischen tumorinduzierten IgD-Antwort in Zusammenhang gebracht.
FONTAINE (61) untersucht die Immunglobulin-Produktion von Plasmazellen, die aus normalen bzw. aus Hodgkin-Lymphknoten stammten. Er findet in letzteren IgA- und IgD-produzierende Plasmazellen in einem weit höheren Prozentsatz als in normalen Lymphknoten. Weiterhin befinden sich IgA und IgD meistens an der Oberfläche der malignen Zellen. Zwischen erhöhtem Gehalt an IgD-Plasmazellen im Lymphknoten und erhöhtem IgD-Spiegel besteht eine direkte Korrelation. In den malignen Lymphknoten zeigen die paracorticalen Lymphozyten einen IgD-fluoreszierenden Ring, dessen Intensität proportional dem Gehalt an IgD-sezernierenden Zellen ist. All diese Ergebnisse lassen vermuten, daß das IgD - ähnlich wie das IgA - am immunologischen enhancing-Phänomen beteiligt ist und die erhöhten IgD-Spiegel eine tumor-induzierte Immunantwort darstellen.

Angesichts der bisher erhobenen Befunde, die häufig eine Erhöhung der Immunglobuline G, A, seltener auch M erbrachten, ist die IgE- bzw. IgD-Erhöhung sicher nicht als Kompensation einer verminderten Produktion der übrigen Immunglobuline aufzufassen. Die Erhöhung der Immunglobuline, besonders bei unbehandelten Hodgkin-Patienten im Anfangsstadium, wenn noch keine therapeutischen Maßnahmen die Immunglobulin-Konzentrationen beeinflussen, das Auftreten erhöhter Konzentrationen an IgD und IgE, denen eine Rolle in der immunologischen Tumorabwehr zugeschrieben wird, passen gut in das Bild der Lymphogranulomatose als eine atypische Immunreaktion.

3.5. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es, anhand mehrerer Parameter Aufschluß über die Humorale Immunität bei Patienten mit einer Lymphogranulomatose zu erhalten. Eigene und in der Literatur mitgeteilte Ergebnisse bezüglich der Infektneigung, des Antikörpergehalts im Serum, der Fähigkeit zur Antikörperbildung nach Antigenreiz, und des Verhaltens der Immunglobuline G,A,M,D,E wurden zur Beurteilung herangezogen.
Im Vergleich zu Gesunden weist das Serum Hodgkin-Kranker keinen Unterschied auf hinsichtlich des Gehalts an natürlichen Antikörpern wie Anti-A, Anti-B, alpha-Hämolysin, beta-Hämolysin. Lediglich nach einer Krankheitsdauer länger als 5 Jahre, waren die Titer vermindert.
Ähnlich ist das Verhalten des Antistreptolysin-Titers und des Staphylokokken-Anti-Toxins im Serum von Hodgkin-Patienten.
Die spezifische Antikörperbildung nach Antigenreiz ist in befriedigendem Maße intakt bis zu fortgeschrittenen Stadien. Sie ist allerdings signifikant vermindert, wenn der Erstkontakt mit dem Antigen nach Ausbruch der Lymphogranulomatose stattfindet. Da bei der Primären Immunantwort in erster Linie IgM-Antikörper gebildet werden, wird die eingeschränkte Fähigkeit der Hodgkin-Patienten zur Primären Immunantwort dem häufig zu beobachtenden IgM-Mangel zugeschrieben.
Im Serum-Eiweißbild von Hodgkin-Kranken sind regelmäßig Abweichungen festzustellen. Häufig findet sich eine Hypergammaglobulinämie, ebenso eine Hypalbuminämie, die infolge des einseitig-inversen Regulationsmechanismus wohl regulativ bedingt ist.

Vielfach sind die alpha$_2$-, beta-Globuline, seltener die alpha$_1$-Globuline, bzw. das c3-Komplement erhöht. Diese Erhöhung der Akuten-Phasen-Proteine im Serum Hodgkin-Kranker wird als unspezifische Antwort auf eine Systemerkrankung gedeutet. Da die Akuten-Phasen-Proteine eine Proteasen-Hemmwirkung haben, ist ihre Vermehrung als Schutzfunktion gegenüber der destruktiven Wirkung von proteolytisch wirksamen Substanzen aufzufassen, die bei Tumorzellbefall frei werden. Demnach weisen ausgeprägte Dysproteinämien auf einen ungünstigen Verlauf bzw. ein Rezidiv hin.

Paraproteinämien werden bei der Lymphogranulomatose im Vergleich zu anderen lymphoretikulären Erkrankungen selten beobachtet.

Hypogammaglobulinämien treten, abgesehen von fortgeschrittenen Stadien, selten auf, so daß in diesem Falle eine familiäre Ursache ausgeschlossen werden sollte.

Die Immunglobuline G,A,M sind bei Hodgkin-Patienten im Anfangsstadium, besonders vor Beginn einer Therapie meistens erhöht oder normal, was einer generalisierten Hyperreaktivität des RES zugeschrieben wird.

Mit zunehmender Ausbreitung der Lymphogranulomatose ist für alle 3 Immunglobuline eine mehr oder weniger deutliche Verminderung zu beobachten, die einmal der Reduktion Immunglobulin-produzierenden Gewebes, zum anderen der immunsuppressiven Therapie angelastet wird.

Im einzelnen wird man bei Hodgkin-Patienten eine erhöhte bzw. normale IgG-Konzentration vorfinden, ausgenommen Patienten in fortgeschrittenen Stadien,

Patienten mit lymphozyten-armem Typ, oder Patienten nach Zytostatika-Therapie. Diese Patienten besitzen überwiegend eine erniedrigte IgG-Konzentration.
Ähnlich verhält sich die IgA-Konzentration bei Hodgkin-Patienten.
Die deutlichsten Veränderungen sind bei der IgM-Konzentration zu beobachten: sie ist bei unbehandelten Patienten im Anfangsstadium normal oder auch erhöht, bei Patienten im Spätstadium, besonders nach Splenektomie in Verbindung mit Chemo- und/oder Strahlentherapie zum Teil signifikant vermindert.
Die im Anfangsstadium nicht verminderten Immunglobuline entsprechen der Tatsache, daß Hodgkin-Patienten zu diesem Zeitpunkt keine erhöhte Bereitschaft zu bakteriellen Infektionen zeigen. Das Bild ändert sich im Spät- bzw. Finalstadium, da in diesem Fall Bakterien, vor allem gram-negative Problem-Keime am häufigsten eine Infektion verursachen und diese Infektionen auch die häufigste Todesursache darstellen.
Nach Splenektomie und konsekutiver Chemo- und/oder Strahlentherapie kommt es zu einem signifikanten IgM-Abfall, der nach Splenektomie allein nicht so ausgeprägt ist. Dieser IgM-Abfall steht in kausalem Zusammenhang mit der Neigung von Hodgkin-Patienten, eine Pneumokokken-, Hämophilus-, bzw. gram-negative Sepsis zu erwerben. Handelt es sich um Patienten mit lymphozyten-armem Typ oder Kinder unter 1o Jahren, so besteht ein noch höheres Infektionsrisiko.
Auffallend ist die Neigung der Hodgkin-Patienten zu Infektionen mit sonst selten pathogen wirksamen Keimen wie Nocardia, Listeria monocytogenes, Cytomegalie-Virus, Cryptococcus neoformans, Pneumocystis

carinii, Toxoplasma gondii. Neben dem charakteristischen zellulären Immundefekt der Hodgkin-Kranken wird die immunsuppressive Therapie dafür verantwortlich gemacht.
Die Tbc , die in früheren Jahren eine häufige und typische Komplikation der Lymphogranulomatose darstellte,ist völlig in den Hintergrund getreten.
Statt dessen ist nun bei Patienten mit einer Lymphogranulomatose eine besondere Neigung zu viralen Infektionen, besonders mit Herpes Viren zu beobachten.
Die Lymphogranulomatose stellt diejenige Erkrankung des Lymphoretikulären Systems dar, in deren Verlauf es am häufigsten zu einem Herpes zoster kommt. Prädisponierend wirken Cytostatika- und/oder Strahlentherapie, besonders in Verbindung mit einer Splenektomie, lymphozyten-armer Typ, weibliches Geschlecht, Alter zwischen 9 und 3o Jahren. Zudem führt eine Lymphogranulomatose als Grunderkrankung zu einem ungewöhnlichen und komplizierten Verlauf des Herpes zoster, übrigens auch der Toxoplasmose.
In zunehmendem Maße finden die IgD- bzw. IgE-Spiegel bei Hodgkin-Patienten Beachtung. Beide Immunglobuline werden bei der Lymphogranulomatose in zum Teil excessiv erhöhten Serum-Konzentrationen gefunden.
Die Genese dieser erhöhten Spiegel ist unklar. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang u.a. eine gestörte Suppressor-T-Zellfunktion, ein immunologisches Enhancing-Phänomen, eine spezifische gegen die Lymphogranulomatose selbst gerichtete Immunantwort. Möglicherweise können weitere Informationen über die Funktionen, die diese beiden Immunglobuline im immunologischen Geschehen und speziell bei der Lymphogranulomatose ausüben, beitragen zur Klärung des bisher leider noch hypothetischen ätiologischen Agens.

Es bleibt zu wünschen übrig, daß die Aufklärung der immunologischen Phänomene, die bei der Lymphogranulomatose zu beobachten sind, diese Erkrankung aus dem Kreis der malignen Erkrankungen ausschließt und im weitesten Sinn als atypische Immunreaktion dem Kreis der Infektionskrankheiten eingliedert.

3.6. Legende

		Seite
Tab.1 :	Infektionsneigung bei Patienten mit Lymphogranulomatose	15a
Tab.2 :	Ergebnisse verschiedener Autoren hinsichtlich der Sepsis-Neigung splenektomierter Hodgkin-Patienten	16a
Tab.3 :	Herpes zoster-Inzidenz bei Hodgkin-Patienten	25a
Tab.4 :	Ergebnisse verschiedener Autoren über die IgG-Bestimmung bei Hodgkin-Patienten	54a
Tab.5 :	Ergebnisse verschiedener Autoren über die IgA-Bestimmung bei Hodgkin-Patienten	59a
Tab.6 :	Ergebnisse verschiedener Autoren über die IgM-Bestimmung bei Hodgkin-Patienten	62a
Tab.7 :	Ergebnisse verschiedener Autoren über die IgD-Bestimmung bei Hodgkin-Patienten	65a
Tab.8 :	Ergebnisse verschiedener Autoren über die IgE-Bestimmung bei Hodgkin-Patienten	69a
Tab.9 :	Ergebnisse verschiedener Autoren über die Immunglobuline bei Hodgkin-Patienten, die mit Strahlen therapiert wurden	74a
Tab.1o :	Ergebnisse verschiedener Autoren über die Immunglobuline bei Hodgkin-Patienten, die chemotherapiert wurden	78a
Tab.11 :	Ergebnisse verschiedener Autoren über die Immunglobuline bei splenektomierten Hodgkin-Patienten	81a
Tab.12 :	Immunglobuline bei Normalkollektiv,und Patientenkollektiv in den klinischen Stadien, verschiedenen histologischen Typen, behandelt bzw. unbehandelt	88a
Tab.13 :	Statistische Testergebnisse zwischen Normalkollektiv und Patientenkollektiv hinsichtlich der Immunglobuline	89a
Tab.14 :	Immunglobulinwerte über und unter der 1s-Grenze des Normalkollektivs in % des Gesamtkollektivs der verschiedenen klinischen Stadien und histologischen Typen	9oa

Tab.15 : Vergleich charakteristischer Eigenschaften von Non-Hodgkin-Lymphom und M.Hodgkin 96

Tab.16 : Vergleich nicht-maligner Erkrankungen des lymphatischen Systems mit dem M.Hodgkin 97

Abb.1 : Durchschnittliche Veränderungen der Immunglobulin-Konzentrationen nach Therapieende (post) und zu Remissionsbeginn (final) 84

Abb.2 : Auswirkungen der Splenektomie auf die Immunglobulin-Spiegel in Relation zur Chemotherapie 85

Abb.3 : Immunglobulin-Konzentrationen bei unbehandelten (mittlere Kolumne) und behandelten (rechte Kolumne) Patienten im Vergleich zum Normalkollektiv (linke Kolumne) 91a

Abb.4 : Veränderungen des Immunglobulins M im Verlauf nach Splenektomie. Signifikanz gegenüber dem Ausgangswert: $^{+}$ = p 0,05, $^{++}$= p 0,005. Werte in mg% 92a

Zeichenerklärung

A	ohne Allgemeinsymptome
a	atopisch
B	mit Allgemeinsymptomen
CT	Chemotherapie
G	Gesamtkollektiv der Patienten
I	Infektionsindex
LA	lymphozyten-armer Typ
LR	lymphozyten-reicher Typ
MZ	gemischtzelliger Typ
m TH	mit Therapie
n	Zahl der untersuchten Hodgkin-Patienten
NS	Noduläre Sklerose
N-A	nicht atopisch
oS	ohne Splenektomie
o TH	ohne Therapie
S	mit Splenektomie
St	Strahlentherapie
I	Stadium I
II	Stadium II
III	Stadium III
IV	Stadium IV
-	nicht signifikant verschieden von der Kontrolle
(↑)	erhöht
↑	signifikant erhöht
(↓)	vermindert
↓	signifikant vermindert

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) ABELOFF M.D., DENSEN P., LENHARD R.E.:
Salmonella Empyema and Hodgkin's Disease:
South. Med.J.: 68, 363-366, 1975

2) AISENBERG A.C., LESKOWITZ S.:
Antobody Formation in Hodgkin's Disease:
N.Engl.J.Med.: 268, 1269 - 1272, 1963

3) AISENBERG A.C.:
Lymphocytopenia in Hodgkin's Disease:
Blood, 25, 1037 - 1041, 1965

4) AISENBERG A.C.:
Quantitative Estimation of the Reactivity
of Normal and Hodgkin's Disease Lymphocytes
with Thymidine-2-^{14}C:
Nature, 2o5, 1233 - 1235, 1965

5) AISENBERG A.C.:
Studies of Lymphocyte Transfer Reactions
in Hodgkin's Disease:
J.Clin.Invest.: 44, 555 - 564, 1965

6) AISENBERG A.C.:
Studies on delayed Hypersensitivity in Hodgkin's
Disease:
J.Clin.Invest.: 41, 1964 - 197o, 1962

7) AISENBERG A.C.:
Immunologie Status of Hodgkin's Disease:
Cancer, 19, 385 - 394, 1966

8) AISENBERG A.C.:
Value of Immunologic Testing:
JAMA, 222, 1301 - 1302, 1972

9) AISENBERG A.C.:
Malignant Lymphoma:
N.Engl.J.Med.: 288, 883 - 890, 1973

10) AIUTI F. et al.:
Identification, Enumeration, and Isolation of B and T Lymphocytes from Human Peripheral Blood:
Scand.J.Immunol.: 3, 521 - 532, 1974

11) AMLOT P.L., GREEN L.A.:
Atopy and Immunoglobulin E Concentrations in Hodgkin's Disease and other Lymphomas:
Br. Med. J.: 1, 327 - 329, 1978

11a) AMLOT P.L., GREEN L.A.:
Serum Immunglobulin G,A.M,D and E Concentrations in lymphomas
Br.J.Cancer: 40, 371 - 379, 1979

12) ANDERSEN E., ISAGER H.:
Pre-Morbid Factors in Hodgkin's Disease:
Scand.J.Haematol: 21, 273 - 277, 1978

13) ARENDS T., COONRAD E.V., RUDDLES W.R.:
Serum Proteins in Hodgkin's Disease and Malignant Lymphoma:
Am.J.Med.: 16, 833 - 841, 1954

14) AUGENER W., COHNEN G., REUTER A., BRITTINGER G.:
T- und B-Lymphozyten bei Gesunden verschiedener Altersklassen und bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen:
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med.: 80, 1617 - 1619, 1974

15) AZAR H.A., HILL W.T., OSSERMAN E.F.:
Malignant Lymphoma and Lymphatic Leukemia Associated with Myeloma-Type Serum Proteins:
Am.J.Med.: 23, 239 - 249, 1957

16) BALLAS S.K., SAIDI P., COCCIA P.:
Infectious Mononucleosis in Asymptomatic Hodgkin's Disease:
JAMA, 234, 1162 - 1163, 1975

17) BARR M., FAIRLEY H.G.:
Circulating Antibodies in Reticuloses:
Lancet, 1, 13o5 - 131o, 1961

18) BEGEMANN H., THEML H.:
Zur Frage der Splenektomie bei der Lymphogranulomatose:
Klinikarzt, 7, 714 - 724, 1978

19) BEGEMANN H., RASTETTER J., KABOTH W.:
Klinische Hämatologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 197o

2o) BJÖRKHOLM M., HOLM G., MELLSTEDT H., JOHANSSON B.:
Immunodeficiency and Prognosis in Hodgkin's Disease:
Acta med.scand.: 198, 275 - 279, 1975

21) BJÖRKHOLM M., HOLM G., MELLSTEDT H.;
Immunologic Profile of Patients with Cured Hodgkin's Disease:
Scand.J.Haematol.: 18, 361 - 368, 1977

22) BLÄKER F., FISCHER K., LANDBECK G.:
Quantitative Analysen der Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) während zytostatischer Behandlung:
Dtsch.Med.Woschr.: 5o, 2259 - 2262, 1966

23) BOBROVE A.M., FUKS Z., STROBER S., KAPLAN H.S.:
Quantitation of T and B Lymphocytes and Cellular Immune Function in Hodgkin's Disease:
Cancer, 36, 169 - 179, 1975

24) BORRASCA A.L., FERRAGUT J., NJENGA G.J.:
Humoral Immunity Changes in Malignant Lymphomas:
Abstract Volumes, Lehmanns Verlag, München 197o

25) BRENT L., DAVIES A.J.S.:
Die Regulation des lymphatischen Systems:
Verh. Dtsch. Ges. Inn.Med.: 79, 112 - 117, 1973

26) BROWN R.S., et. al.:
Hodgkin's Disease, Immunologic, Clinical und Histologic Features of 5o Untreated Patients:
Ann. Int.Med.: 67, 291 - 3o2, 1967

27) BÜRKI H., LUSCIETI P., PEDRINIS E., u.a.:
Milz und Antikörperbildung:
Schweiz. Med. Wschr.: 1o4, 1351 - 1356, 1974

27a) CARBONE P.P, KAPLAN H.S., MUSSHOFF K., u.a.:
Cancer Res.: 31, 186o, 1971

28) CAREY R.M., KIMBALL A.C., ARMSTRONG D., LIEBERMAN Ph.H.:
Toxoplasmosis, Clinical Experiences in a Cancer Hospital:
Am.J.Med.: 54, 3o - 38, 1973

29) CASAZZA A.R., DUVALL Ch.P., CARBONE P.P.:
Infection in Lymphoma:
JAMA, 197, 118 - 124, 1966

3o) CHASKES St., KINGDON Ch.G., BALISH E.:
Serum Immunoglobulin Levels in Humans Exposed to Therapeutic Total-Body Gamma Irradiation :
Radiat.Res.: 62, 145 - 158, 1975

31) CHILCOTE R.R., BAEHNER R.L., HAMMOND D., et.al.:
Septicemia and Meningitis in Children Splenectomized for Hodgkin's Disease:
N.Engl.J.Med.: 295, 798 - 8oo, 1976

32) CHISESI T., CAPNIST G., BARBUI T.:
Two Serum IgG-M Components of Different Light-Chain Types in a Case of Hodgkin's Disease:
Acta Haemat.: 55, 25o - 255, 1976

33) CLAMAN H.N., HARTLEY Th.F., MERRILL D.:
Hypogammaglobulinemia, Primary and Secondary: Immunoglobulin Levels (IgG, IgA, IgM) in One Hundred and Twenty-five Patients:
J.Allergy, 38, 215 - 225, 1966

34) COHNEN G., BRITTINGER G.:
Immunpathologische Veränderungen bei der Lymphogranulomatose:
Blut, 23, 3o2 - 319, 1971

35) COHNEN G., u.a.:
B Lymphocytes in Hodgkin's Disease:
New Engl.J.Med.: 288, 161 - 162, 1973

36) COHNEN G., KÖNIG E., AUGENER W., u.a.:
Zur Frage der T- und B-Zellennatur der Blutlymphocyten bei Morbus Hodgkin:
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med.: 79, 492 - 494, 1973

37) COHNEN G., KÖNIG E., AUGENER W., BRITTINGER G.:
Lymphocyte Response to Pokeweed Mitogen in Hodgkin's Disease:
Biomedicine, 19, 239 - 243, 1973

38) CORDER M.P., YOUNG R.C., BROWN R.S., DeVITA V.T.:
Phytohemagglutinin-induced Lymphocyte Transformation: The Relationship to Prognosis of Hodgkin's Disease:
Blood, 39, 595 - 6o1, 1972

39) CORTE C. et.al.:
Correlation of Serum IgD Level with Clinical and Histological Parameters in Hodgkin's Disease:
Blood, 52, 9o5 - 91o, 1978

4o) CORTE C. et.al.:
Increased Serum IgD Concentration in Patients with Hodgkin's Disease:
Clin.Exp.Immunol.: 28, 359 - 362, 1977

41) COTTIER H., HESS M.W., SCHÄDELI J., BÜRKI H.:
Lymphocytenformen: Herkunft und Entwicklungsmöglichkeiten:
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med.: 79, 99 - 1o5, 1973

42) CROUSAZ DE G., TRIBOLET DE N.:
Lymphogranulome de Hodgkin Stabilise et Encephalite Necrosante à Toxoplasme:
Arch.Suiss.Neurol.,Neurochir.,Psychiatrie, 11o, 1 - 12, 1972

43) CULLIFORD A.T., u.a.:
Streptococcal Peritonitits in a Patient with Hodgkin's Disease and an Intrauterine Contraceptive Device:
Am.J.Obstet.Gynecol.: 117, 288 - 289, 1973

44) DAVIDSON R.J.L., LESSELS S.E.:
Infectious Mononucleosis in Hodgkin's Disease:
Acta haemat.: 57, 152 - 155, 1977

45) DeCOTEAU W.E., CALVANICO N.J., TOMASI Th.B.:
Malignant Lymphoma with a Monoclonal F (ab) Fragment:
Clin.Immunol.Immunophatol.: 1, 19o - 2o2, 1973

46) DESSER R.K., ULTMAN J.E.:
Risk of Severe Infection in Patient with Hodgkin's Disease or Lymphoma after Diagnostic Laparotomy and Splenectomy:
Ann.Intern.Med.: 77, 143 - 146, 1972

47) DeVITA V.T.:
Lymphocyte Reactivity in Hodgkin's Disease:
A Lymphocyte Civil War:
N.Engl.J.Med.: 289, 8o1 - 8o2, 1973

48) DHRU R., TEMPLETON A.C.:
Post-Mortem Findings in Ugandans with Hodgkin's Disease:
Br.J.Cancer, 26, 331 - 334, 1972

49) DIAMOND R.D., BENNETT J.E.:
Disseminated Nocardia Brasiliensis Infection:
Arch.Intern.Med.: 131, 735 - 736, 1973

50) DONALDSON S.S., GLATSTEIN E., VOSTI K.L.:
Bacterial Infections in Pediatric Hodgkin's Disease:
Cancer, 41, 1949 - 1958, 1978

51) DONALDSON S.S., MOORE M.D., ROSENBERG S.A., VOSTI K.L.:
Characterization of Postsplenectomy Bacteremia among Patients with and without Lymphoma:
N.Engl.J.Med.: 287, 69 - 71, 1972

52) DURAND M., HOERNI B., LACUT J.Y., et. al.:
Complications Infectieuses des Lymphomes Malins:
Ann.Med.interne, 126, 251 - 256, 1975

53) DURAND M. REIFFERS J., HOERNI-SIMON G., et.al.:
Infections Cutanees à Herpesvirus et Hemophaties Malignes:
Bulletin du Cancer, 63, 433 - 44o, 1976

54) ELTRINGHAM J.R., KAPLAN H.S.:
Immunodeficiency in Hodgkin Disease:
Birth Defects: Original Article Series, XI, 278 - 288, 1975

55) ENGESET A., FRÖLAND St.S., BREMER K., HØST H.:
Blood Lymphocytes in Hodgkin's Disease:
Scand.J.Haemat.: 11, 195 - 2oo, 1973

56) FATEH - MOGHADAM A.:
Das Eiweißspektrum und seine klinische Bedeutung
Fortschr.Med.: 96, 2o84 - 2o86, 2235 - 2236, 1978

57) FAIRLEY G.H., AKERS R.J.:
Antibodies to Blood Group A and B Substances in Reticuloses:
Brit.J.Haemat.: 8, 375 - 391, 1962

58) FAIRLEY G.H., et.al.:
Circulating Lymphoid Cells in Hodgkin's Disease:
Natl.Cancer Inst.Monogr.: 36, 95 - 98, 1973

59) FELD R., BODEY G., RODRIGUEZ V., LUNA M.:
Causes of Death in Patients with Malignant Lymphoma:
Am.J.Med.Sci.: 268, 97 - 1o6, 1974

6o) FELD R., BODEY G.;
Infections in Patients with Malignant Lymphoma Treated with Combination Chemotherapy:
Cancer 39, 1o18 - 1o25, 1977

61) FONTAINE M., MERCIER P., MONGIN M.:
Report of IgA, IgD, IgG and IgM Secreting Plasma Cells in Cancerous Lymph Nodes:
Biomedicine, 21, 168 - 171, 1974

62) GAJL-PECZALSKA, K.J., HANSEN J.A., BLOOMFIELD C.D., GOOD R.A.:
B Lymphocytes in Untreated Patients with Malignant Lymphoma and Hodgkin's Disease:
J.Clin.Invest.: 52, 3o64 - 3o73, 1973

63) GALLMEIER W.M., BRUNTSCH U., PFEIFFER R., BESTEK U., SCHMIDT C.G.:
T and B Lymphocytes in Hodgkin's Disease:
Z.Krebsforsch.: 8o, 247 - 254, 1973

64) GARRETT M.J., DAS S., SMITH J.D., FREEDMAN L.S.:
Long Term Experience with Combination Chemotherapy in Advanced Hodgkin's Disease:
Clin.Oncol.: 3, 145 - 154, 1977

65) GELLER W.:
A Study of Antibody Formation in Patients with Malignant Lymphomas:
J.Lab.Clin.Med.: 42, 232 - 237, 1953

66) GEREWITZ A., STORCH H.:
Lymphogranulomatose mit IgG-Paraproteinämie:
Zschr.Inn.Med.: 29, 33 - 37, 1974

67) GHATAK N.R., ZIMMERMANN H.M.:
Spinal Ganglion in Herpes Zoster:
Arch.Pathol.: 95, 411 - 415, 1973

68) GLEASON T.H., HAMLIN W.B.:
Disseminated Toxoplasmosis in the Compromised Host:
Arch.Intern Med.: 134, 1059 - 1062, 1974

69) GOLDMAN J.M., HOBBS J.R.:
The Immunoglobulins in Hodgkin's Disease:
Immunology, 13, 421 - 431, 1967

70) GOOD R.A., KELLY W.D., RÖTSTEIN J., VARCO R.L.:
Immunological Deficiency Disease:
Progr. Allergy, 6, 187 - 319, 1962

71) GOWLAND G., STONE J., ROBERTS B.E., WILSON J., COOK L.:
Progressive Loss of Immune Status and Emergence of Auto-Antibodies Following Radiation Therapy on Hodgkin's Disease:
Acta Radiologica Therapy Physics Biology 13, 313 - 318, 1974

72) GRADAUS D., RITTER S., KIENECKER B., RÜHLAND D.:
Generalisierte atypische Mykobakteriose (M.kansasii) bei einer Lymphogranulomatose:
Med.Welt: 42, 1611 - 1612, 1973

73) GRAZE P.R.:
T and B Cells in Hodgkin's Disease:
N.Engl.J.Med.: 29o, 97o - 971, 1974

74) GREEN I., INKELAS M., ALLEN L.B.:
Hodgkin's Disease: A Maternal-to-Fetal Lymphocyte Chimaera:
Lancet, 3o - 32, 196o

75) GREENWOOD R., SMELLIE H., BARR M., CUNLIFFE A.C.:
Circulating Antibodies in Sarcoidosis:
Brit.Med.J.: 1, 1388 - 1391, 1958

76) GROSS R., ZACH J., SCHULTEN H.K.:
Die Lymphogranulomatose:
Dtsch.Med.Wschr.: 91, 521 - 529, 1976

76a) GUNZER u. NÜRNBERGER R.:
Epstein-Barr-Viruscapsidantigen (EB - VCA) - IgG-Antikörper bei splenektomierten Patienten mit M.Hodgkin. Eine Verlaufskontrolle
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.: 8o, 1619 - 1623, 1974

77) HAN T., SOKOL J.E., NETER E.:
Salmonellosis in Disseminated Malignant Diseases:
N.Engl.J.Med.: 276, 1045 - 1052, 1971

78) HANCOCK B.W., BRUCE L., WARD A.M., RICHMOND J.:
Changes in Immune Status in Patients Untergoing Splenectomy for the Staging of Hodgkin's Disease:
Br.Med.J.: 1, 313 - 315, 1976

79) HANCOCK B.W., BRUCE L., DUNSMORE J.R., WARD A.M., RICHMOND A.J.:
Follow-up Studies on the Immune Status of Patients with Hodgkin's Disease after Splenectomy and Treatment, in Relapse and Remission:
Br.J.Cancer, 36, 347 - 354, 1977

80) HANCOCK B.W., BRUCE L., WARD A.M., RICHMOND J.:
The Immediate Effects of Splenectomy, Radiotherapy and Intensive Chemotherapy on the Immune Status of Patients with Malignant Lymphoma:
Clin.Oncol.: 3, 137 - 144, 1977

81) HANCOCK B.W., HENRY L.:
Renal Papillary Necrosis Associated with Renal Candidiasis in a Patient with Hodgkin's Disease:
Cancer, 40, 2309 -2311, 1977

82) HANSEN J.A., GOOD R.A.:
Malignant Disease of the Lymphoid System in Immunological Perspective:
Hum.Pathol.: 5, 567 - 599, 1974

83) HART P.D., RUSSELL Jr. E., REMINGTON J.S.:
The Compromised Host and Infection:
J.Infect.Dis.: 120, 169 - 189, 1969

84) HARTL W., HAYDUK K.:
Ausfälle des Immunsystems bei malignen Erkrankungen des lympho-retikulären Systems und multiplem Myelom:
Arch.Klin.Med.: 214, 54 - 69, 1967

85) HEATH R.B., FAIRLEY G.H., MALPAS J.S.:
Production of Antibodies against Viruses in Leukaemia and Related Diseases:
Brit.J.Haemat.: 1o, 365 - 37o, 1964

86) HERSH E.M., OPPENHEIM J.J.:
Impaired in Vitro Lymphocyte Transformation in Hodgkin's Disease:
N.Engl.J.Med.: 273, 1oo6 - 1o12, 1965

87) HERSH E.M., GUTTERMAN J.U., MAVLIGIT G.M.:
Effect of Hematological Malignancies and their Treatment on Host Defence Factors:
Clin.Haematol.: 5,425 - 448, 1976

88) HEUCHEL G., JORKE D.:
Vergleichende Serumeiweißuntersuchungen bei Tumoren und tumorartigen Erkrankungen des lymphatischen Systems:
Z.Krebsforsch.: 61, 415 - 429, 1957

89) HOERNI B., AUBERTIN J., SIMON G., CHAUVERGNE J.:
Les Complications Infectieuses de la Maladie de Hodgkin:
Ann.Med.interne, 122, 21 - 28, 1971

9o) HOFFBRAND B.I.:
Hodgkin's Disease and Hypogammaglobulinaemia:
A Rare Association:
Br.Med.J.: 1, 1592 - 1594, 1965

91) HOFFBRAND B.I.:
Hodgkin's Disease, Autoimmunity and the Thymus:
Br.Med.J. 1, 1592 - 1954, 1965

92) HOFFMANN, G.T., ROTTINO A.:
Studies of Immunologic Reactions of Patients
with Hodgkin's Disease:
Arch.Intern.Med.: 86, 872 - 876, 195o

93) HOFMANN V., BERCHTOLD H., MARTZ G.:
Morbus Hodgkin: Klinische und hämatologische
Befunde bei 124 Fällen:
Schweiz.Med.Wschr.: 1o4, 2o4 - 2o8, 1974

94) HOLM G., MELLSTEDT H., et.al.:
Lymphocyte Abnormalities in Untreated Patients
with Hodgkin's Disease:
Cancer, 37, 751 - 762, 1976

95) HUBER H., HUBER Ch., MICHELMAYR G.:
Immunpathologie bei lymphatischen Systemerkran-
kungen:
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.: 79, 159 - 168, 1973

96) HUGHES W.T., PRICE R.A., et.al.:
Pneumocystis Carinii Pneumonitis in Children with
Malignancies:
J.Pet.: 82, 4o4 - 415, 1973

97) IIO A., STROBER W., BRODER S., POLMAR St.H., WALDMANN Th.:
The Metabolism of IgE in Patients with Immunodeficiency States and Neoplastic Conditions:
J.Clin.Invest.: 59, 743 - 755, 1977

98) JENCKS W., SMITH E.R.B., DURRUM E.L.:
The Clinical Significance of the Analysis of Serum Protein Distribution by Filter Paper Electrophoresis:
Am.J.Med.: 21, 387 - 4o5, 1956

99) JONES J.V., PEACOCK D.B., GREENHAM L.W., BULLIMORE J.A.:
Antibody Production in Preclinical Hodgkin's Disease:
Lancet, 92 - 93, 1976

1oo) KAPLAN H.S.:
Role of Immunologie Disturbance in Human Oncogenesis: Some Facts and Fancies:
Brit.J.Cancer, 25, 62o - 634, 1971

1o1) KAPLAN H.S.:
Hodgkin's Disease and Other Human Malignant Lymphomas: Advances and Prospects:
Cancer Res.: 36, 3863 - 3878, 1976

1o2) KARASSIK St.L., et.al.:
Disseminated Nocardia Brasiliensis Infection:
Arch.Dermatol.: 112, 37o - 372, 1976

1o3) KASS L., VOTAW M.L.:
Eosiophilia and Plasmacytosis of the Bone Marrow in Hodgkin's Disease:
Am.J.Clin.Pathol.: 64, 248 - 25o, 1975

1o4) KELLY W.D., LAMB D.L., VARCO R.L., GOOD R.A.:
An Investigation of Hodgkin's Disease with Respect to the Problem of Homotransplantation:
Ann.New York Acad.Sci.: 87, 187 - 2o2, 196o

1o5) KLEMM D., HEINEN P., OBRECHT P.:
Zum quantitativen Verhalten der zirkulierenden Immunglobuline unter zytostatischer Behandlung bei malignen Hämoblastosen:
Therapiewoche: 2o, 253 - 254, 197o

1o6) KREISLER M., NAITO S., TERASAKI P.I.:
Cytotoxins in Disease. V.Various Diseases:
Transplant.Proc.: 3, 112 - 114, 1971

1o7) KRICK J.A., REMINGTON J.S.:
Opportunistic Invasive Fungal Infections in Patients with Leukaemia and Lymphoma:
Clin.Haematol.: 5, 249 - 31o, 1976

1o8) KRULL P., DEICHER H.:
Primäre Antikörperbildung bei Patienten mit malignen lymphoretikulären Systemerkrankungen und metastasierenden Tumoren:
Z.Immun.Forschl.: 145, 7o - 77, 1973

1o9) KUN L.E., JOHNSON R.E.:
Hematologic and Immunologic Status in Hodgkin's Disease 5 Years after Radical Radiotherapy:
Cancer, 36, 1912 - 1916, 1975

1o9 a) LAMERZ R., FATEH-MOGHADAM A.:
Immunglobulin E
Klin.Wschr.: 52, 1-17, 1974

1o9 b) LAMERZ R., FATEH-MOGHADAM A.:
Z.Klin.Chem.: 11, 491, 1973

110) LANG J.M.:
Etude de la Competence Immunologique dans la Maldie de Hodgkin:
Path.Biol.: 3, 285 - 297, 1973

111) LANGENHUYSEN M.M.A.C., CAZEMIER T., HOUWEN B.et.al.:
Antibodies to Epstein-Barr Virus, Cytomegalovirus and Australia Antigen in Hodgkin's Disease:
Cancer, 34, 262 - 267, 1974

112) LARSON D.L., TOMLINSON L.J.:
Quantitative Antibody Studies in Man. III. Antibody Response in Leukemia and Other Malignant Lymphomata:
J.Clin.Invest.: 32, 317 - 321, 1953

113) LARSON P.H.:
Serum Proteins: Diagnostic Significance of Electrophoretic Patterns:
Hum.Pathol.: 5, 629 - 64o, 1974

114) LENNERT K., MOHRI N.:
Histologische Klassifizierung und Vorkommen des M.Hodgkin:
Internist, 15, 57 - 65, 1974

115) LEVINE P.H.:
Elevated Antibodies to Epstein-Barr Virus in Hodgkin's Disease :
Cancer, 27, 416 - 421, 1971

116) LEVY R., KAPLAN H.S.:
Impaired Lymphocyte Function in Untreated Hodgkin's Disease:
Engl.J.Med.: 29o, 181 - 186, 1974

117) LIBANSKY J.:
Study of Immunolgie Reactivity in Hemoblastosis.Circulating Antibody Formation as a Response to Antigenic Stimulus in Leukemia, Malignant Lymphoma, Myeloma and Myelofibrosis:
Blood, 25, 169 - 177, 1965

118) LONGMIRE R.L., Mc MILLAN R., YELENOSKY R., et.al.:
In Vitro Splenic IgG Synthesis in Hodgkin's Disease:
N.Engl.J.Med.: 289, 763 - 767, 1973

119) LÜTHGENS M., SCHLEGEL G., HAUG H., HELLRIEGEL W., WÖLLGENS P., FILKE F., BIHLMAIER K.:
Radioimmunologische Bestimmung des Immunglobulins E bei Neoplasmen:
Fortschr.Med.: 95, 278 - 283, 1977

119 a) LUKES R.J., BUTTER J.J.:
Cancer Res.: 26, 1063, 1966

120) MADALINSKI K., BRZOSKO W.J., ZULAWSKI M.:
Immunoglobulin Levels in Hodgkin's Disease:
Haematologia, 4, 333 - 341, 1970

121) MANCINI G., CARBONARA A.O., HEREMANS J.F.:
Immunochemical Quantitation of Antigens by Single Radial Immunodiffusion:
Immunochemistry, Pergamon Press 2: 235, 1965

122) McKELVEY E.M., FAHEY J.L.:
Immunglobulin Changes in Disease: Quantitation on the Basis of Heavy Polypeptide Chains, IgG,IgA an IgM, and of Light Polypeptide Chains, Type K (I) and Type L (II):
J.Clin.Invest.: 44, 1778 - 1787, 1965

123) MEYER R.D., YOUNG L.S., ARMSTRONG D., YU B.:
Aspergillosis Complicatin Neoplastic Disease:
Am.J.Med.: 54, 6 - 15, 1973

124) MILLER D.G.:
Patterns of Immunological Deficiency in
Lymphomas and Leukemias:
Ann.Int.Med.: 57, 7o3 - 716, 1962

125) MILLIAN St.J., MILLER D.G., SCHAEFFER M.:
Viral Complement-Fixing Antibody in Patients
with Hodgkin's Disease, Lymphosarcoma, Retti-
culum cell Sarcoma and Chronic Lymphatic Leukemia:
Cancer, 18, 674 - 678, 1965

126) MONFARDINI S., BAJETTA E., ARNOLD Ch.A., et.al.:
Herpes Zoster-Varicella Infection in Malignant
Lymphomas. Influence of Splenectomy and Intensive
Treatment:
Europ.J.Cancer, 11, 51 - 57, 1975

127) MULLER S.A., HERRMANN E.C., WINKELMANN R.K.:
Herpes Simplex Infections in Hematologic Malignancies:
Am.J.Med.: 52, 1o2 - 114, 1972

128) NAGEL G.A., PIETRA C.D., HARTMANN D., et.al.:
Immunprofile bei Patienten mit Morbus Hodgkin in
Langzeitremission nach zytostatischer Chemotherapie:
Schweiz. Med.Wschr.: 1o9, 45 - 51, 1979

129) NEELY R.A., NEILL D.W.:
Electrophoretic Studies on the Serum Proteins in
Neoplastic Disease Involving the Haemopoietic and
Reticulo-Endothelial Systems:
Brit.J.Haemat.: 2, 32 - 4o, 1956

13o) NEIBURGER J.B., ROCHELLE Gl, NEIBURGER S.T.,et.al.:
Distribution of T and B Lymphocytes in Lymphoid Tissue of Infants and Children:
Infection and Immunity, 14, 118 - 121, 1976

131) NEWELL G.R., HENDERSON B.E.:
Discussion of Case Control Study of Hodgkin's Disease:
Cancer Res.: 34, 1169 - 1171, 1974

132) OBRECHT P., SCHMITZ H., WESTERHAUSEN M.:
Untersuchungen über Antikörper gegen das Epstein-Barr und Cytomegalievirus bei Hämoblastosen und malignen Tumoren:
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med.: 77, 754 - 76o, 1971

133) ORDER S.E., HELLMAN S.:
Pathogenesis of Hodgkin's Disease:
Lancet, 571 - 573, 1972

134) PAPAC R.J.:
Lymphocyte Transformation in Malignant Lymphomas:
Cancer, 26, 279 - 286, 197o

135) PATAKFALVI A., SIMON K., HORVATH T., BÖHM G.:
Quantiative Bestimmung der Immunglobuline bei Paraproteinämien, Lymphogranulomatosen und Lymphoretikulosarkomatosen:
Zschr.Inn.Med.: 26, 6o5 - 6o9, 1971

136) PATAKFALVI A., GOGL A., BALAZS M., SIMON K.,KOVACS Z.:
Untersuchungen über die humoralen und zellulären immunologischen Abwehrreaktionen bei der Lymphogranulomatose:
Folia Haematol.: 96, 59 - 67, 1971

137) PICHLMAYR R., GROTELUSCHEN B.:
Chirurgische Therapie
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg,
New York 78

138) POLMAR St.H., WALDMANN Th.A., TERRY W.D.:
The Relationship of IgA and IgE Deficiency:
Birth Defects: Original Article Series XI,
147 - 15o, 1975

139) RAMSAY G.C., MEYER R.D.:
Cavitary Fungus Disease of the Lungs:
Radiology, 1o9, 29 - 32, 1973

14o) RAVRY M., MALDONADO N., et.al.:
Serious Infection after Splenectomy for the
Staging of Hodgkin's Disease:
Ann.Int.Med.: 77, 11 - 14, 1972

141) REED D.M.:
Johns. Hopk. Hosp. Rep. 1o, 133, 19o2

142) REHN K., HUNSTEIN W., SCHREITER B., UHL N.:
Immunglobulinbestimmungen bei hämatologischen
Systemerkrankungen:
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med.: 77, 1397 - 14oo, 1971

143) ROMAGNANI S., AMADORI A., MAGGI E., et.al.:
Study of some Immunological Parameters in
Untreated Patients with Hodgkin's Disease:
Int. Arch.Allergy Appl. Immunol.: 55, 429 - 438,1977

144) ROSDAHL N., LARSEN S.O., CLEMMESEN J.:
Hodgkin's Disease in Patients with Previous
Infectious Mononucleosis: 3o Years'Experience:
Brit.Med.J.: 2, 253 - 256, 1974

145) ROSEN P., ARMSTRONG D., RAMOS C.:
Pneumocystis Carinii Pneumonia:
Am.J.Med.: 53, 428 - 436, 1972

146) ROSENBAUM J.T., DEWYER J.M.:
The Role of IgE in the Immune Response to Neoplasia: A Review:
Cancer, 39, 11 - 2o, 1977

146 a) ROSSI J.F., DUBOISA., BRUNELM., JANBON CH., VALLAT G.:
Gammopathie monoclonale an cours d'une maldie de Hodgkin
Nouv.Presse.Med.: 9, 633 - 634, 198o

147) ROUX A., FISCHER J., DENNHARDT H.H., u.a.:
Die Häufigkeit von Infektionen nach Splenektomie, insbesondere bei Patienten mit malignen Lymphomen:
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med.: 8o, 1513 - 1515, 1974

148) RUBINSTEIN E., SOKAL J.E., REISMAN R.E., ARBESMAN C.E.:
Relationship of Serum Total igE and Cell-Mediated Immunity in Hodgkin's Disease:
Int.Archs.Allergy Appl.Immun.: 55, 439 - 444, 1977

149) RUCKDESCHEL J.C., SCHILPFF St.C., SMYTH A.C., MARDINEY M.R.:
Herpes Zoster and Impaired Cell-Associated Immunity of the Varicella-Zoster Virus in Patients with Hodgkin's Disease:
Am.J.Med.: 62, 77 - 85, 1977

149 a) SAUER, WILMANS:
Internistische Therapie maligner Erkrankungen
Urban u. Schwarzenberg, 198o

15o) SAILER D., LUTZ H., HARTWICH G.:
Quantitative Immunglobulinbestimmung (IgA, IgG, IgM) bei Lymphogranulomatose:
Kongreß für Innere Medizin, 79, 5o8 - 51o, 1973

151) SELL S., ASOFSKY R.:
Lymphocytes and Immunglobulins:
Progr.Allergy, 12, 86 - 16o, 1968

152) SERTL K., HOWANIETZ L., NEUMANN E.:
Wie gefährlich ist die Splenektomie bei M.Hodgkin's:
Dtsch.Med.Wschr.: 1o5, 691 - 694, 198o

153) SHAUKAT M.S.:
Herpes Zoster Induced Urinary Retention in
Hodgkin's Disease:
Am.J.Med.Sci.: 269, 399 - 4o1, 1975

154) SIMPSON J.F., LEDDY J.P., HARE J.D.:
Listeriosis Complicating Lymphoma:
Am.J.Med.: 43, 39 - 49, 1967

155) SINGER C., KAPLAN M.H., ARMSTRONG D.:
Bacteremia and Fungemia Complicating Neoplastic
Disease:
Am.J.Med.: 62, 731 - 742, 1977

156) SLAVICK H.E., LIPMAN I.J.:
Brain Stem Toxoplasmosis Complicating Hodgkin's
Disease:
Arch.Neurol.: 34, 636 -637, 1977

157) SRICHAIKUL T., et.al.:
Immunologic Studies in Malignant Lymphoma:
Am.J.Clin.Pathol.: 62, 335 - 341, 1974

158) STEFANITS K., u.a.:
Die zellgebundene Immunreaktivität und die Serumkonzentrationen der Immunglobuline bei Hodgkin-Patienten:
Strahlentherapie, 155, 335 - 34o, 1979

159) STEIDLE CH., FATEH-MOGHADAM A., LAMERZ R., HUHN D.:
Quantitatives Verhalten der Immunglobuline bei Hodgkin-Patienten nach Splenektomie:
Blood, 3o, 331 - 338, 1975

159a) STEIDLE CH., FATEH-MOGHADAM A., LAMERZ R., HUHN D., EHRHART H.:
Immunglobuline G,A,M und E bei Lymphogranulomatose
Münch.med.Wschr.: 118, 5o3-5o8, 1976

16o) STRANNEGARD L., HOLM St.E., WEINFELD AL., WESTIN J.:
Serologic Studies of Infections in Patients with Hematologic Malignancy:
Scand.J.Infect.Dis.: 5, 181 - 186, 1973

161) SVET-MOLDAVSKY G.J.:
Is Hodgkin's Disease a Syndrome of Hypothymism?
Nature, 2o9, 932, 1966

162) SYBESMA J.P.H.B., HOLTZER J.D., et.al.:
Antibody Response in Hodgkin's Disease and Other Lymphomas Related to HL-A Antigens, Immunoglobulin Levels and Therapy:
Vox Sang.: 25, 254 - 262, 1973

163) SCHAADT M., DIEHL V., KALDEN J.R., SCHMIDT N., LASKEWITZ E.:
Langzeitauswirkungen der Splenektomie auf den Immunstatus von Hodgkin-Patienten in Abhängigkeit von der Therapieform:
Med.Klin.: 73, 1381 - 1388, 1978

164) SCHEURLEN P.G.:
Immunpathologie bei der Lymphogranulomatose:
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med.: 74, 747 - 758, 1968

165) SCHEURLEN P.G.:
Immunologische Probleme bei der Lymphogranulomatose:
Z.Krebsforsch.: 78, 192 - 2o3, 1972

166) SCHEURLEN P.G.:
Immunphänomene bei Lymphogranulomatose:
Internist 15, 66 - 7o, 1974

167) SCHIER W.W.:
Cutaneous Anergy and Hodgkin's Disease:
N.Engl.J.Med.: 25o, 353 - 361, 1954

168) SCHIER W.W., ROTH A., OSTROFF G., SCHRIFT M.H.:
Hodgkin's Disease and Immunity:
Am.J.Med.: 2o, 94 - 99, 1956

169) SCHIMPFF St.C., O'CONNELL M.J., GREENE W.H.,
WIERNIK P.H.:
Infections in 92 Splenectomized Patients with
Hodgkin's Disease:
Am.J.Med.: 59, 695 - 7o1, 1975

17o) TEITELBAUM J.I., WIENER J., DESFORGES J.F.:
A Serologic and Electrophoretic Study of the
Malignant and Proliferative Disorders of the
Hematopoietic and Reticuloendothelial Systems:
J.Lab.Clin.Med.: 53, 535 - 552, 1959

171) THOMAS M.R., STEINBERG P., VOTAW M.L., BAYNE N.K.:
IgE Levels in Hodgkin's Disease:
Ann.Allergy, 37, 416 - 419, 1976

172) TOUSSAINT D., VANDERHAEGHEN J.J.:
Ocular Toxoplasmosis, Trigeminal Herpes Zoster and Pulmonary Tuberculosis in a Patient with Hodgkin's Disease:
Ophthalmologica, 171, 237 - 243, 1975

173) TOWNSEND J.J., WOLINSKY J.S., BARINGER J.R., JOHNSON P.C.:
Acuired Toxoplasmosis:
Arch.Neurol.: 32, 335 - 343, 1975

173 a) TREPEL F.,SCHICK P.:
Morbus Hodgkin - eine atypische Immunreaktion
Med.Klin.: 72, 1003 - 1018, 1977

174) UHR J.W., FINKELSTEIN M.S.:
Antibody Formation:
Exp.Med.: 108, 105, 1958

175) ULTMANN J.E.:
Clinical Features and Diagnosis of Hodgkin's Disease:
Cancer, 19, 297 - 307, 1966

176) ULTMANN J.E., MORAN E.M.:
Clinical Course and Complications in Hodgkin's Disease:
Arch.Int.Med.: 131, 332 - 353, 1973

177) VALLAT M., PESME D., DURAND M., HOERNI B.:
Toxoplasmose acquise au Cours de la maladie de Hodgkin:
Nouv.Pres.Med.: 38, 2543 - 2544, 1976

178) VIANNA N.J.:
Evidence for Infectious Component of Hodgkin's Disease and Related Considerations:
Cancer Res.: 36, 663 - 666, 1976

179) VIETZKE W.M., GERLDERMAN A.H., GRIMLEY Ph.M., VALSAMIS M.P.:
Toxoplasmosis Complicating Malignancy:
Cancer, 21, 816 - 827, 1968

180) WAGENER D.J.Th., el.al.:
The Immunoglobulins in Hodgkin's Disease:
Europ.J.Cancer, 12, 683 - 688, 1976,

181) WALDMANN Th. A., BULL J.M.,BRUCE R.M.,et.al.:
Serum Immunglobulin E Levels in Patients with Neoplastic Disease:
J.Immunol.: 113, 379 - 386, 1974

182) WALZER P.D., PERL D.P., et.al.:
Pneumocystis carinii Pneumonia in the United States:
Ann.Intern.Med.: 80, 83 - 93, 1974

183) WALZER P.D.

184) WEITZMAN S.A., AISENBERG A.C., et.al.:
Impaired Humoral Immunity in Treated Hodgkin's Disease:
N.Engl.J.Med.: 297, 245 - 248, 1977

185) WETTER O., FIRUSIAN N., HERTENSTEIN Ch.:
Verlaufsbeobachtungen humoraler und cellulärer Veränderungen bei Hämoblastosen und Erkrankungen des lymphoretikulären Gewebes mit Störung der Immunglobulinbildung:
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med.: 77, 752 - 754, 1971

186) WHITESIDE J.D., BEGENT R.H.J.:
Toxoplasma Encephalitis Complicating Hodgkin's Disease:
J.Clin.Path.: 28, 443 - 445, 1975

187) WILSON J.F., MARSA G.W., JOHNSON R.E.:
Herpes Zoster in Hodgkin's Disease:
Cancer, 29, 461 - 465, 1971

188) WRIGHT E.T., WINER L.H.:
Arch.Derm.: 84, 242, 1961

189) WUTTKE H.:
Lymphogranulomatose mit Toxoplasmose-Enzephalitis:
Dtsch.Med.Wschr.: 99, 1689 - 1691, 1974

190) YOUNG R.C., CORDER M.P., HAYNES H.A., DeVITA V.T.:
Delayed Hypersensitivity in Hodgkin's Disease:
Am.J.Med.: 52, 63 - 73, 1972

191) YOUNG L.S., ARMSTRONG D., BLEVINS A., LIEBERMAN Ph.:
Nocardia Asteroides Infection Complicating Neoplastic Disease:
Am.J.Med.: 5o, 356 - 367, 1971

192) ZEILE G., ROUX A., GAMM H.:
Herpes Zoster bei splenektomierten Patienten mit M. Hodgkin:
Verh.dtsch.Ges.Im.Med.: 8o, 1614 - 1616, 1976

193) ZIMMERMAN L.E., RAPPAPORT H.:
Occurrence of Cryptococcosis in Patients with Malignant Disease of Reticuloendothelial System:
Am.J.Clin.Path.: 24, 1o5o - 1o72, 1954

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern der Universität München (Direktor: Prof. Dr. M. Knedel) durchgeführt.

Für die Gewährung der Arbeitsmöglichkeit an diesem Institut sowie für die Übernahme des Koreferats danke ich Herrn Prof. Dr. M. Knedel.

Herrn Prof. Dr. A. Fateh-Moghadam möchte ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die vielen Anregungen bei der Durchführung und die großzügige Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit ganz besonders herzlich danken.

Herrn Dr.Ch.Steidle und Herrn Prof. Dr.D.Huhn danke ich für die Überlassung der klinischen Untersuchungsergebnisse.

L E B E N S L A U F

5.2.1951	geboren in Passau als Tochter des Lehrerehepaares Georg und Hedwig Brinninger
Sept.1957	Eintritt in die Volksschule Germannsdorf
Sept.1961	Übertritt an das Neusprachliche Gymnasium Passau-Niedernburg
Mai 1971	Abitur an diesem Gymnasium
Nov.1971	Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München
24.4.1976	Hochzeit mit Dr.med.Johann Koller
28.4.1978	Abschluß des Medizinischen Staatsexamens an der Ludwig-Maximilians-Universität München
13.6.1978	Approbation als Ärztin erhalten
1.9.1978-30.6.1980	Assistenzärztin an der Abteilung für Anästhesie des Kreiskrankenhauses Erding
1.1.1981	Einstellung als Wissenschaftliche Hilfskraft an der Kinderchirurgischen Klinik der Universität München